

Las mitocondrias también son diana para el tratamiento del cáncer de pulmón

Científicos de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), del grupo de investigación Metabolismo Energético Traslacional del Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12) y del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda han demostrado, mediante un estudio comparativo de las proteínas del metabolismo de los adenocarcinomas de pulmón (ACP) y del tejido no-tumoral adyacente, que las proteínas mitocondriales ofrecen dianas terapéuticas muy ventajosas para el tratamiento de esta patología.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte en todo el mundo, a pesar de los grandes avances y del éxito de las terapias dirigidas a oncogenes y a inhibidores de los puntos de control inmunitario. Las proteínas que controlan la reprogramación metabólica que experimentan los tumores para favorecer su crecimiento y propagación a otros tejidos (metástasis), también pueden ser dianas de la terapia antitumoral. Sin embargo, y hasta la fecha, se desconocía el patrón de expresión detallado de las enzimas del metabolismo de los ACP, lo que impedía el desarrollo de terapias dirigidas contra éstas.

En este estudio, publicado en la revista ***Oncogenesis***, los investigadores han cuantificado los cambios que se producen en la expresión de treinta proteínas del metabolismo en 128 biopsias de ACP y tejido no-tumoral adyacente, mediante la técnica inmunológica de *Arrays de Proteínas en Fase Reversa* de la plataforma PROTEOmAb. Al evaluar el valor pronóstico de los cambios habidos en estas enzimas en el tejido tumoral han puesto de manifiesto que las enzimas de la oxidación de los ácidos grasos, la fosforilación oxidativa y la respuesta antioxidante, en su inmensa mayoría proteínas mitocondriales, son factores pronósticos independientes de la supervivencia y/o de la recurrencia de la enfermedad.

En concreto, y puesto que en la firma proteómica que predice la metástasis aparece la sobreexpresión de IF1 en el carcinoma como un marcador de buena prognosis, los investigadores han estudiado los posibles mecanismos que subyacen a este fenotipo. IF1 es el inhibidor fisiológico de la enzima mitocondrial que sintetiza ATP, moneda energética de la célula, y por tanto propicia su inhibición y un aumento de la glucólisis en el tumor. Aunque a priori este aumento de la glucólisis podría causar una mayor proliferación, no es el caso, y han demostrado que la sobreexpresión de IF1 previene la enfermedad metastásica por favorecer un fenotipo menos invasivo y una mayor vulnerabilidad de la célula tumoral a distintos estímulos de muerte.

El estudio, que ha sido liderado por el **Prof. José M. Cuezva** en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO-UAM/CSIC), **Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12/UAM)**, y que lidera la U713 del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER-ISCIII), se completó con una prueba de concepto utilizando como diana terapéutica del ACP las proteínas mitocondriales. En concreto, han estudiado el valor terapéutico de inhibidores de la asimilación o de la oxidación de ácidos grasos, aprobados por la FDA, en combinación con cisplatino, tratamiento convencional del ACP, o nebivolol. Este último es un β -bloqueante que tiene un potente efecto antitumoral *in vivo* como demostró el grupo recientemente (Nat Commun 2020;11:3606), ya que inhibe la función bioenergética de la mitocondria. Con esta aproximación han demostrado que las terapias dirigidas a marcadores metabólicos de la mitocondria prolongan significativamente la vida de los ratones y proporcionan un mayor bienestar a los mismos, en comparación con el tratamiento convencional de cisplatino-explica Laura Torresano Cicuéndez, primera firmante del artículo. En definitiva, este estudio apoya que las actividades de la mitocondria ofrecen nuevas dianas terapéuticas para el ACP, concluyen los autores.

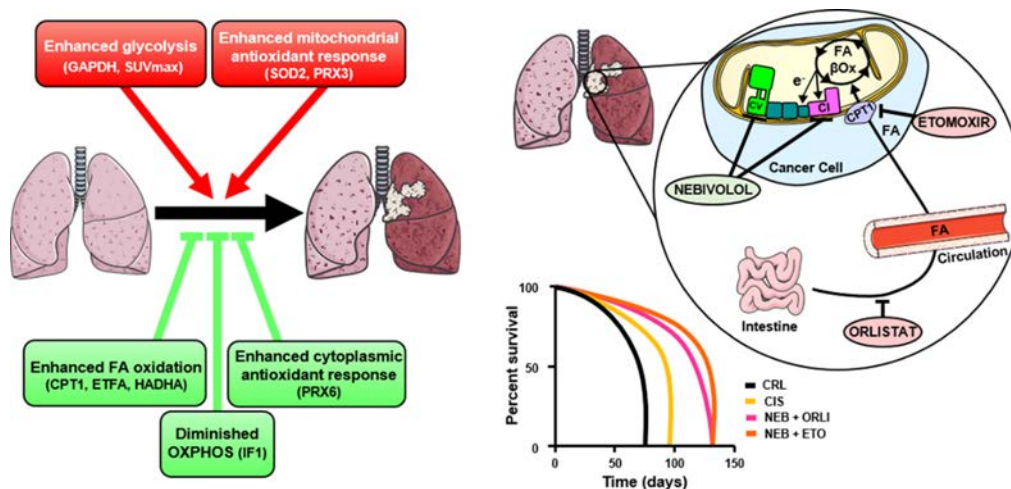


Figura 1. En rojo, el aumento de la glucólisis (GAPDH, SUVmax) y de la respuesta antioxidante mitocondrial (SOD2, PRX3) son marcadores de mal pronóstico para los pacientes con ACP. En verde, una mayor oxidación de ácidos grasos (CPT1, ETFA, HADHA), de la respuesta antioxidante citoplasmática (PRX6) y una menor actividad de la fosforilación oxidativa (IF1) predicen un buen pronóstico para los pacientes. A la derecha de la imagen se muestra el destacado papel de la β -oxidación de los FA y la fosforilación oxidativa mitocondrial como dianas para una terapia más eficaz y menos nociva del ACP.

Publicación: Analysis of the metabolic proteome of lung adenocarcinomas by reverse-phase protein arrays (RPPA) emphasizes mitochondria as targets for therapy. Laura Torresano, Fulvio Santacatterina, Sonia Domínguez-Zorita, Cristina Nuevo-Tapióles, Alfonso Núñez-Salgado, Pau B. Esparza-Moltó, Lucía González-Llorente, Inés Romero-Carramiñana, Cristina Núñez de Arenas, Brenda Sánchez-Garrido, Laura Nájera, Clara Salas, Mariano Provencio and José M. Cuezva. **Oncogenesis** (2022) 11:24;
<https://doi.org/10.1038/s41389-022-00400-y>