



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

MISILES MOLECULARES CONTRA EL CÁNCER DE MAMA: COMPLEJOS CONJUGADO-ANTÍGENO Y EFECTO “BYSTANDER”

DATOS INFORMATIVOS:

- **Equipo de Investigación:**
Grupo BIOPHYM. Instituto de Estructura de la Materia del Consejo Superior de Investigaciones Científicas IEM-CSIC
 - **Dr. Juan Francisco Vega Borrego (IP1)**
 - **Dr. Francisco Javier Ramos Díaz (IP2)**
 - Dra. Virginia Souza-Egipsy Sánchez
- **Presupuesto:** 101.490€
- **Duración:** 2 años
- **Inicio tentativo:** agosto 2024

RESUMEN MEMORIA:

Las terapias basadas en anticuerpos es uno de los “hot-spot” en el tratamiento global del cáncer. Tradicionalmente se han usado terapias basadas en anticuerpos monoclonales humanizados.

Actualmente están surgiendo formas nuevas de anticuerpo que combinan la ingeniería genética y la síntesis química. Entre ellos, los que se están mostrando más efectivos son los Conjugados Anticuerpo-Fármaco (ADC, Antibody-Drug Conjugate).

La gran ventaja de los ADC es que combinan el alta especificad de los anticuerpos monoclonales hacia receptores proteicos sobre-expresados en ciertos tipos de cáncer (precisión de la

inmunoterapia) con la potencia “asesina” de fármacos citotóxicos (quimioterapia). Los ADC consisten en tres componentes diferentes:

- **Anticuerpo monoclonal.** En general, es una proteína producida en un laboratorio y que tiene la capacidad de unirse de una forma muy selectiva a una proteína en particular (antígeno o “target”) presente en la membrana celular. En nuestro caso, el antígeno es una proteína denominada HER2 que es un factor de crecimiento que, principalmente, se sobre-expresa en cáncer de mama.
- **Fármaco citotóxico (Drug).** Es una sustancia química muy potente que mata células. Sin embargo, presenta problemas ya que es muy poco específica y puede tener efectos adversos en células normales (no cancerosas).
- **Molécula de enlace (Linker).** Es una molécula que se utiliza para unir el anticuerpo y el fármaco. Su importancia reside en que es la responsable de liberar el fármaco una vez que el ADC ha localizado la célula cancerosa.

El mecanismo de actuación de los ADC se basa en el reconocimiento y unión (enlace) del anticuerpo al antígeno específico y que se sobre-expresa en células cancerosas. Posteriormente, el complejo anticuerpo-antígeno se internaliza dentro de la célula mediante un proceso denominado endocitosis. La maquinaria celular es capaz de romper el “linker” y de esta forma liberar el citotóxico que lleva a la muerte de la célula cancerosa.

Una característica muy deseable es que el citotóxico pueda actuar sobre las células tumorales vecinas de forma efectiva, en un proceso que llamamos efecto “bystander killing”. Una condición que debe cumplir el fármaco citotóxico para potenciar este efecto es realizar eficientemente su difusión pasiva a través de las membranas de estas células vecinas. Para esto es muy importante conocer cómo se afecta el mecanismo de difusión con las características físico-químicas y composicionales de ambos citotóxico y membrana celular.

En el proyecto que presentamos vamos a estudiar desde un punto de vista biofísico dos aspectos fundamentales:

- En anteriores proyectos, hemos estudiado experimentalmente la capacidad de enlace de varios anticuerpos monoclonales a las HER2. En este, evaluaremos si los ADC conservan esa capacidad de enlace cuando están presentes los otros dos componentes.
- El mecanismo de difusión del citotóxico a través de la membrana celular se puede estudiar mediante simulación molecular en superordenadores. Estas simulaciones nos dan información de cómo afecta tanto la naturaleza química del citotóxico como la composición de la membrana celular sobre el proceso de difusión. Esta información puede guiar el diseño

y explicar si un cierto fármaco dará o no lugar al efecto “bystander killing” incluso antes de sintetizar el fármaco.

PRESUPUESTO:

| Descripción | Valor |
|----------------------------------|---------------------|
| Personal | 60,000.00 € |
| Materiales fungibles/Publicación | 10,000.00 € |
| Servicios BIOPHYM | 15,000.00 € |
| Subtotal costes directos | 85,000.00 € |
| Costes indirectos | 16,490.00 € |
| Presupuesto total | 101,490.00 € |

REFERENCIAS:

1. Yu, S.; Liu, Q.; Han, X.; Qin, S.; Zhao, W.; Li, A.; Wu, K. Development and clinical application of anti-HER2 monoclonal and bispecific antibodies for cancer treatment. *Experimental Hematology & Oncology* 2017, 6, 31.
2. Pooja Gogia, Hamza Ashraf, Sidharth Bhasin, and Yiqing Xu. Antibody–Drug Conjugates: A Review of Approved Drugs and Their Clinical Level of Evidence *Cancers (Basel)*.2023 15(15): 3886.
3. Michael Mühlegger, FDA approved Antibody Drug Conjugates (ADCs), <https://www.susupport.com/knowledge/bioconjugates/fda-approved-antibody-drug-conjugates>.
4. Staudacher, A. H.; Brown, M. P. Antibody Drug Conjugates and Bystander Killing: Is Antigen-Dependent Internalisation Required. *Br. J. Cancer* 2017, 117 (12), 1736–1742.
5. Victor L Cruz, Virginia Souza-Egipsy, María Gion, José Pérez-García, Javier Cortes, Javier Ramos, Juan F Vega. Binding Affinity of Trastuzumab and Pertuzumab Monoclonal Antibodies to Extracellular HER2 Domain. *Int. J. Mol. Sci.*2023,24(15), 12031
6. Emma Franco-Mateos, Virginia Souza-Egipsy, Laura García-Estévez, José Pérez-García, María Gion, Laia Garrigós, Patricia Cortez, Cristina Saavedra, Patricia Gómez, Carolina Ortiz, Víctor L Cruz, Javier Ramos, Javier Cortés, Juan F Vega. Exploring the Combined Action of Adding Pertuzumab to Branded Trastuzumab versus Trastuzumab Biosimilars for Treating HER2+ Breast Cancer. *Int. J. Mol. Sci.*2024,25(7), 3940

7. Szlasa, W.; Zendran, I.; Zalesińska, A.; Tarek, M.; Kulbacka, J. Lipid Composition of the Cancer Cell Membrane. *J. Bioenerg. Biomembr.* 2020, 52 (5), 321–342. <https://doi.org/10.1007/s10863-020-09846-4>
8. Nguyen, H. L.; Man, V. H.; Li, M. S.; Derreumaux, P.; Wang, J.; Nguyen, P. H. Elastic Moduli of Normal and Cancer Cell Membranes Revealed by Molecular Dynamics Simulations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2022, 24 (10), 6225–6237. <https://doi.org/10.1039/d1cp04836h>
9. Ogitani, Y.; Hagihara, K.; Oitate, M.; Naito, H.; Agatsuma, T. Bystander Killing Effect of DS-8201a, a Novel Anti-Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Antibody–Drug Conjugate, in Tumors with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Heterogeneity. *Cancer Sci.* 2016, 107 (7), 1039–1046. <https://doi.org/10.1111/cas.12966>.
10. Lambert, J. M.; Chari, R. V. J. Ado-Trastuzumab Emtansine (T-DM1): An Antibody – Drug Conjugate (ADC) for HER2-Positive Breast Cancer. 2014
11. Petersen, M. E.; Brant, M. G.; Lasalle, M.; Das, S.; Duan, R.; Wong, J.; Ding, T.; Wu, K. J.; Siddappa, D.; Fang, C.; Zhang, W.; Wu, A. M. L.; Hirkala-Schaefer, T.; Garnett, G. A. E.; Fung, V.; Yang, L.; Hernandez Rojas, A.; Lawn, S. O.; Barnscher, S. D.; Rich, J. R.; Colombo, R. Design and Evaluation of ZD06519, a Novel Camptothecin Payload for Antibody Drug Conjugates. *Mol. Cancer Ther.* 2024, OF1–OF13. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-23-0822>
12. Doodhi, H.; Prota, A. E.; Rodríguez-García, R.; Xiao, H.; Custar, D. W.; Bargsten, K.; Katrukha, E. A.; Hilbert, M.; Hua, S.; Jiang, K.; Grigoriev, I.; Yang, C. P. H.; Cox, D.; Horwitz, S. B.; Kapitein, L. C.; Akhmanova, A.; Steinmetz, M. O. Termination of Protofilament Elongation by Eribulin Induces Lattice Defects That Promote Microtubule Catastrophes. *Curr. Biol.* 2016, 26 (13), 1713–1721. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.053>