



UBICACIÓN / LOCATION

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

NOMBRE DEL LABORATORIO / RESEARCH GROUP NAME

Biomarcadores en cáncer de mama metastásico

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH LINE

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres y a pesar de los avances en diagnóstico precoz, más del 25% de las pacientes presentarán enfermedad metastásica a lo largo de su evolución. La identificación de alteraciones genómicas en el tejido tumoral permite el desarrollo de terapias dirigidas, pero como consecuencia de la progresión del tumor y la selección del tratamiento, el perfil mutacional del cáncer de mama avanzado puede evolucionar con el paso del tiempo por lo que las alteraciones genómicas encontradas en el tumor primario pueden ser distintas a las del tumor metastásico. La posibilidad de tener información genómica del tumor mediante el estudio de DNA circulante (ctDNA) en plasma de pacientes con cáncer (biopsia líquida) abre la posibilidad de identificar biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta a terapias de un modo no invasivo, además de dinámico en función del tiempo y de los tratamientos administrados. Es clave identificar nuevos marcadores de respuesta o resistencia a fármacos administrados en práctica asistencial con el objetivo de que puedan ser incorporados a la práctica médica o se pueda hacer un uso más racional de ellos.

Breast cancer is the most common cancer type in women and despite advances in early diagnosis, more than 25% of the patients will develop metastatic disease throughout their history. Identification of genomic alterations in the tumor tissue allows the development of targeted therapies. However, due to tumor progression and treatment selection, the mutational profile of advanced breast cancer can change and evolve through time so that genomic alterations found in the primary tumor can differ from the metastatic tumor. The possibility of having genomic information about the tumor by studying circulating tumoral DNA (ctDNA) in plasma of cancer patients (liquid biopsy) opens the possibility of non-invasively identifying prognostic and predictive biomarkers of treatment response, besides of being dynamic in regards of time and treatment variability. It is essential to identify new response or resistance markers to drugs administered with the aim of incorporating them into medical practice and for a more rational use of them.

INVESTIGADOR RESPONSABLE O PRINCIPAL DEL GRUPO / *GROUP TEAM LEADER*

*** Dra. María del Mar Abad Hernández**

Catedrática de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca. Facultativo Especialista de Área del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

PERSONAL ADSCRITO / *GROUP MEMBERS*

*** Dra. María Dolores Ludeña de la Cruz**

Catedrática de Anatomía Patológica y Jefe del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Dr. Juan Carlos Montero**

Investigador del CIC. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Dr. José María Sayagués Manzano**

Investigador del Sistema Nacional de Salud, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Dra. Magdalena Sancho**

Profesora Asociada. Facultativa Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** D^a. M^a Asunción Gómez Muñoz**

Profesora Asociada. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Dra. M^a del Carmen Parra Pérez**

Profesora Asociada. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** Dr. Cesar Rodríguez Sánchez**

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Oncología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** D^a. Alba Rodríguez Carreño**

Bióloga molecular. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

*** D. José Antonio Muñoz León**

Médico Interno Residente del Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de Salamanca

PROYECTOS VIGENTES / ON-GOING RESEARCH PROJECTS

Identificación de nuevas dianas terapéuticas, preparación y eficacia antitumoral de anticuerpos conjugados a drogas (ADCs) en cáncer de mama triple negativo y cáncer de ovario.

IP: Juan Carlos Montero González.

Agencia financiadora: Instituto de Salud Carlos III.

Financiación: 111.320 €.

Duración (periodo de financiación): 01/01/2019-31/12/2021

Caracterización y comparación del estado mutacional del gen *PIK3CA* entre el tumor primario, tejido metastásico y sangre periférica de pacientes con cáncer de mama avanzado en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA)

IP: M^a Dolores Ludeña de la Cruz

ROCHE- CAUSA

Duración: 2021-2022

PUBLICACIONES REPRESENTATIVAS / REPRESENTATIVE PUBLICATIONS

- Blanco-Gómez A, Hontecillas-Prieto L, Corchado-Cobos R, García-Sancha N, Salvador N, Castellanos-Martín A, Sáez-Freire MDM, Mendiburu-Eliçabe M, Alonso-López D, De Las Rivas J, Lorente M, García-Casas A, Del Carmen S, Abad-Hernández MM, Cruz-Hernández JJ, Rodríguez-Sánchez CA, Claros-Ampuero J, García-Cenador B, García-Criado J, Orimo A, Gridley T, Pérez-Losada J, Castillo-Lluva S. Stromal SNAI2 is required for ERBB2 breast cancer progression. Cancer Res. 2020 Oct 6;canres.0278.2020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0278. Online ahead of print. PMID: 33023950
- Nieto-Jimenez C, Alcaraz-Sanabria A, Martinez-Canales S, Corrales-Sanchez V, Montero JC, Burgos M, Nuncia-Cantarero M, Pandiella A, Galan-Moya EM, Ocaña A. Checkpoint Kinase 1 Pharmacological Inhibition Synergizes with DNA-Damaging Agents and Overcomes Platinum Resistance in Basal-Like Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2020 Nov 27;21(23):9034. doi: 10.3390/ijms21239034. PMID: 33261142; PMCID: PMC7730833.
- Montero JC, Pandiella A. PDCD4 limits prooncogenic neuregulin-ErbB signaling. Cell Mol Life Sci. 2020 Aug 17. doi: 10.1007/s00018-020-03617-5. Epub ahead of print. PMID: 32804243.
- Noblejas-López MDM, Nieto-Jimenez C, Burgos M, Gómez-Juárez M, Montero JC, Esparís-Ogando A, Pandiella A, Galán-Moya EM, Ocaña A. Activity of BET- proteolysis targeting chimeric (PROTAC) compounds in triple negative breast cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2019 Aug 30;38(1):383. doi: 10.1186/s13046-019-1387-5. PMID: 31470872; PMCID: PMC6717344.
- Ocaña A, Gil-Martin M, Antolín S, Atienza M, Montaña Á, Ribelles N, Urruticoechea A, Falcón A, Pernas S, Orlando J, Montero JC, Escudero MJ, Benito S, Caballero R, Carrasco E, Rojo F, Pandiella A, Ruiz-Borrego M. Efficacy and safety of dasatinib with trastuzumab and paclitaxel in first line HER2-positive metastatic breast cancer: results from the phase II GEICAM/2010-04 study. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(3):693-701. doi: 10.1007/s10549-018-05100-z. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30607629.
- Orive-Ramos A, Seoane S, Ocaña A, Pandiella A, Montero JC. Regulation of the prometastatic neuregulin-MMP13 axis by SRC family kinases: therapeutic implications. Mol Oncol. 2017 Dec;11(12):1788-1805. doi: 10.1002/1878-0261.12145. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29032615; PMCID: PMC5709617.

- Castellanos-Martín A, Castillo-Lluva S, Sáez-Freire M del M, Blanco-Gómez A, Hontecillas-Prieto L, Patino-Alonso C, Galindo-Villardón P, Pérez Del Villar L, Martín-Seisdedos C, Isidoro-García M, Abad-Hernández M del M, Cruz-Hernández JJ, Rodríguez-Sánchez CA, González-Sarmiento R, Alonso-López D, De Las Rivas J, García-Cenador B, García-Criado J, Lee do Y, Bowen B, Reindl W, Northen T, Mao JH, Pérez-Losada J. Unraveling heterogeneous susceptibility and the evolution of breast cancer using a systems biology approach. *Genome Biol.* 2015; 16:40.
- Cuenca-López MD, Montero JC, Morales JC, Prat A, Pandiella A, Ocana A. Phospho-kinase profile of triple negative breast cancer and androgen receptor signaling. *BMC Cancer.* 2014 Apr 30;14:302. doi: 10.1186/1471-2407-14-302. PMID: 24779793; PMCID: PMC4021223.
- Montero JC, Esparís-Ogando A, Re-Louhau MF, Seoane S, Abad M, Calero R, Ocaña A, Pandiella A. Active kinase profiling, genetic and pharmacological data define mTOR as an important common target in triple-negative breast cancer. *Oncogene.* 2014 Jan 9;33(2):148-56. doi: 10.1038/onc.2012.572. Epub 2012 Dec 17. PMID: 23246963.
- Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Santaballa A, Rodríguez CA, Crespo C, Abad M, Domínguez S, Florián J, Llorca C, Méndez M, Godes M, Cubedo R, Murias A, Batista N, García MJ, Caballero R, de Álava E. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 123(1):149-57.
- Montero JC, Ocaña A, Abad M, Ortiz-Ruiz MJ, Pandiella A, Esparís-Ogando A. Expression of Erk5 in early stage breast cancer and association with disease free survival identifies this kinase as a potential therapeutic target. *PLoS One.* 2009;4(5):e5565.
- De Alava E, Ocaña A, Abad M, Montero JC, Esparís-Ogando A, Rodríguez C A, Otero AP, Hernández T, Cruz JJ, Pandiella A. Neuregulin expression modulates clinical response to trastuzumab in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2656-2663.