



**BUAP**

# **BENÉMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADOS**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

**TESIS DE REVISIÓN**

**CD38 Y SU PAPEL EN TUMORES NO HEMATOPOYÉTICOS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**

**PRESENTA**

**SUSANA GUADALUPE BARRIENTOS ROBLEDO**

**DIRECTORES**

**D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ**

**D.C. HÉCTOR ROMERO RAMÍREZ**

**Puebla. Puebla**

**octubre 2021**



---

**D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ**



---

**D.C. HÉCTOR ROMERO RAMÍREZ**

---

**MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN**



---

**D.C. ROBERTO BERRA ROMANI**



---

**D.C. JUAN CARLOS BALANDRAN JUÁREZ**



---

**M.C. TERESITA ROMERO OGAWA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco el apoyo que me otorgó el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología con la beca No. 815259.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por facilitarme todos los recursos que se me proporcionaron, la enseñanza y la excelencia en los docentes para poder concluir esta Maestría.

Al Hospital Universitario de Puebla por la aprobación del proyecto.

A la dedicación y esfuerzo brindados por mis directores de tesis la Dra. María Alicia Díaz y Orea, al Dr. Jorge Alejandro Cebada Ruiz y al Dr. Héctor Romero Ramírez por todo el apoyo, orientación, consejos, enseñanzas y vivencias aprendidas para poder concluir esta trayectoria.

A los docentes de la Maestría que gracias a sus conocimientos brindados pude adentrarme apasionarme más en este mundo llamado ciencia.

Al equipo de laboratorio de inmunología experimental de la Facultad de Medicina de la BUAP, alumnos, colegas y pasantes por poner un granito de arena para ayudarme a cumplir uno más de mis objetivos.

A mis amigos y compañeros de generación por los momentos inolvidables de estudio y convivencia en donde codo a codo y unidos, recobrábamos fuerzas para que nadie se quedara en el camino y todos juntos culminar esta etapa de nuestras vidas.

## **DEDICATORIAS**

### **A MIS PADRES**

Francisco Barrientos Santiago y Susana Robledo Hernández

Por apoyarme en todo momento y por creer en mí, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; todos mis logros se los debo a ustedes especialmente la presente investigación, porque su amor me da aliento, esperanza y fuerza para afrontar todos los obstáculos y retos que se presenta cada día motivándome para alcanzar mis sueños y anhelos.

### **A MI HERMANO**

Francisco de Jesús Barrientos Robledo

Por alentarme e impulsarme a conseguir mis metas; porque juntos hemos compartido momentos de alegría y tristeza, sin importar la diferencia de edad, actitud y distancia, sabemos que siempre contamos el uno con el otro.

### **A MIS AMIGOS Y FAMILIARES**

Porque a pesar de que no estemos juntos en todo momento y sin importan distancias, ocupaciones, tiempo de conocernos o nacionalidad, estuvieron alentándome para continuar en este camino llamado ciencia y creyendo no solo en la científica si no en la mujer que lograría culminar esta meta.

## RESUMEN

La proliferación celular excesiva y la diseminación celular es un proceso llamado cáncer. En algunos casos, los tumores suelen invadir los tejidos adyacentes y pueden generar metástasis al invadir otros tejidos. Los cánceres más relevantes por su prevalencia y mortalidad son los de próstata, páncreas, pulmón y nasofaringe. Una de las opciones de tratamiento del cáncer es la inmunoterapia. En la inmunoterapia, se han identificado vías de señalización que las células tumorales inhiben y por tanto promueven su división celular, la evasión de la respuesta inmunológica y, finalmente, la invasión de nuevos tejidos.

Recientemente, la glicoproteína de transmembrana de tipo II, CD38, se ha relacionado con la regulación cardíaca del metabolismo y la patogénesis de múltiples afecciones, que incluyen: envejecimiento, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, asma, inflamación y cáncer. En el cáncer, el CD38 se sobreexpresa en diferentes células tumorales, lo que promueve la migración, la angiogénesis y la invasión celular, y con ello la progresión de la enfermedad. Por tanto, la CD38 se ha utilizado como marcador de la progresión de diferentes tipos de cáncer y en inmunoterapia.

Por lo tanto, esta revisión se centra en estudiar la glicoproteína transmembrana tipo II, CD38, y cómo desempeña un papel relevante en diferentes tipos de cánceres no hematopoyéticos, en donde al realizar una búsqueda para abrir nuevos panoramas y conocimientos sobre esta molécula se nos permite observar la importancia y potencial que llega a tener CD38 en estos padecimientos, como

actúa y cuál es el potencial que tiene hasta el momento, al igual del éxito obtenido en estudios con inmunoterapia que nos permite plantear futuras líneas de investigación, con nuevas técnicas o padecimientos que podrían ser de beneficio para la detección oportuna de estas enfermedades.

## INDICE

<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
<b>1. GENERALES.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 CLÚSTER DE DIFERENCIACIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1 CD38.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.2 CD38 COMO ENZIMA .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.3 CD38 COMO MARCADOR .....</b>	<b>4</b>
<b>1.1.4 CD38 COMO RECEPTOR.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 CÁNCER .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.1 FIBROBLASTOS ASOCIADOS AL CÁNCER .....</b>	<b>6</b>
<b>1.2.2 GLIOMA .....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.3 CÁNCER DE ESÓFAGO.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.4 CÁNCER DE PRÓSTATA .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2.5 CÁNCER DE PULMÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2.6 CÁNCER DE PÁNCREAS.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.7 CÁNCER NASOFARINGEO .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.8 CÁNCER DE CUELLO UTERINO.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.9 CÁNCER HEPATOCELULAR.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.10 CÁNCER RENAL .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2.11 INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER .....</b>	<b>11</b>
<b>2. ESPECÍFICOS.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 CD38 Y FIBROBLASTOS ASOCIADOS AL CÁNCER .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2 CD38 Y GLIOMA .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 CD38 Y CÁNCER DE ESÓFAGO.....</b>	<b>13</b>
<b>2.4 CD38 Y CÁNCER DE PRÓSTATA .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5 CD38 Y CÁNCER DE PULMÓN.....</b>	<b>15</b>
<b>2.6 CD38 Y CÁNCER DE PÁNCREAS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.7 CD38 Y CÁNCER NASOFARINGE .....</b>	<b>15</b>
<b>2.8 CD38 Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO.....</b>	<b>16</b>
<b>2.9 CD38 Y CÁNCER HEPATOCELULAR.....</b>	<b>17</b>
<b>2.10 CD38 Y CÁNCER RENAL.....</b>	<b>17</b>



BARRIENTOS ROBLEDO S.G, 2021, CD38 Y SU PAPEL EL TUMORES NO HEMATOPOYETICOS	
<b>2.11 CD38 Y LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER</b> .....	18
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	19
<b>3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	19
<b>4. HIPÓTESIS CIENTÍFICA</b> .....	19
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b> .....	19
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	20
<b>6.1 OBJETIVO GENERAL</b> .....	20
<b>6.2 OBJETIVOS PARTICULARES</b> .....	20
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	20
<b>7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	20
<b>7.2. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL</b> .....	20
<b>7.3. MARCO MUESTRAL</b> .....	21
<b>7.3.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN</b> .....	21
<b>7.3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA</b> .....	21
<b>7.4 SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	21
<b>7.5 ESTRATEGIA DE TRABAJO</b> .....	21
<b>8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	23
<b>8.1. CONSTRUCCION DEL MANUSCRITO POR OBJETIVOS</b> .....	23
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	41
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	43
<b>10. SEGOS Y LIMITACIONES</b> .....	43
<b>11. BENEFICIOS</b> .....	43
<b>12. FORTALEZAS Y PRESPECTIVAS</b> .....	44
<b>13. ANEXOS</b> .....	44
<b>13.1. BIOÉTICA</b> .....	44
<b>13.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES</b> .....	45
<b>13.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS</b> .....	46
<b>13.4. DEPURACIÓN DE TEMAS Y ARTÍCULOS</b> .....	47
<b>13.4. 1 LISTADO DE TEMAS Y ARTÍCULOS ELIMINADOS</b> .....	47
<b>13.4.2 ARTÍCULOS SELECCIONADOS</b> .....	52
<b>13.5 LOGÍSTICA</b> .....	64
<b>13.5.1 RECURSOS HUMANOS</b> .....	64
<b>13.5.2 RECURSOS MATERIALES</b> .....	64

BARRIENTOS ROBLEDO S.G, 2021, CD38 Y SU PAPEL EL TUMORES NO HEMATOPOYETICOS

<b>13.5.3 RECURSOS FINANCIEROS .....</b>	<b>65</b>
<b>13.5.4 REGISTRO DE PROTOCOLO .....</b>	<b>65</b>
<b>13.5.5 ENVÍO Y RESPUESTA DEL ARTÍCULO .....</b>	<b>66</b>
<b>14. BIBLIOGRAFÍAS.....</b>	<b>68</b>

## ÍNDICE DE IMÁGENES/FIGURAS

Figura 1: Estrategia de trabajo para la construcción del manuscrito.....	22
Figura 2: Características de CD38, actividad enzimática y receptor.....	25
Figura 3: Atlas Humano de Proteínas.....	26
Figura 4: Progresión del cáncer y su relación con CD38 .....	29

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Ensayos clínicos activos con inmunoterapia anti CD38 en tumores no hematopoyéticos .....	38
Tabla 2. Variables de búsqueda.....	45
Tabla 3. Tercer Cribado y selección de artículos para el manuscrito.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADPR	Adenosina difosfato ribosa
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
BCR	Receptores de antígenos de linfocitos b
cADPR	Adenosina difosfato ribosa ciclada
CAFs	Fibroblastos asociados al cáncer
CAP	Adenocarcinoma ductal pancreático
CD	Clúster de diferenciación
CDK	Quinasa dependiente de ciclasa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CRISPR	Repeticiones polindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas
CXCL	Ligando de quimiocina
DU	Determinación del antígeno d débil
EMT	Transición endotelial-mesenquimal
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
HGF	Factor de crecimiento de hepatocitos
HIF	Factor inducido por hipoxia
HLA	Antígeno leucocitario humano
IL	Interleucina
KLK	Colicreina humana (gen)
MDSC	Células supresoras derivadas de mieloides
MMP	Metaloproteinasa de la matriz extracelular
MSC	Células madre mesenquimales
NA	Acido nicotínico

NAADP	Fosfato de dinucleótido de adenina de ácido nicotínico
NAD	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADP	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NAMPT	Nicotinamida fosforribosiltransferasa
NK	Natural kiler
nmol/μg	Nanomol/microgramo
NPC	Carcinoma nasofaríngeo
OMS	Organización mundial de la salud
PC	Cáncer de páncreas
PCa	Cáncer de próstata
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PSA	Antígeno prostático específico
RYR	Receptor de rianodina
SDHA	Succinato deshidrogenasa subunidad A
SIRT	Radioterapia interna selectiva
SNC	Sistema nervioso central
TAM	Macrófagos asociados a tumores
TCR	Receptores de antígenos de linfocitos T
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
TIL	Leucocitos infiltrantes de tumores
TP	Tiempo de protrombina
TPC	Canales de dos poros
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano

## **CAPÍTULO 1**

### **ANTECEDENTES**

#### **1. GENERALES**

##### **1.1 CLÚSTER DE DIFERENCIACIÓN**

A las moléculas de superficie de células como las linfoides, se les conoce como “clúster de diferenciación” (CD) y son usados como marcadores de superficie para distinguir las diferentes poblaciones de linfocitos o los estadios de diferenciación de estas células (1).

Los CD se utilizan para el reconocimiento e investigación de anticuerpos monoclonales orientados hacia los epítomos en las moléculas de superficie de los leucocitos. Se han reconocido y reportado 347 CD hasta el momento; las molécula de la superficie indicadas se le designa un número de CD al momento que dos anticuerpos monoclonales específicos se unen a la misma molécula (1).

##### **1.1.1 CD38**

El CD38 es una proteína de superficie celular multifuncional dotada de funciones como receptor o enzimáticas. Esta proteína generalmente se expresa en niveles bajos / intermedios en tejidos hematológicos y algunos tumores sólidos (2).

Se ha documentado claramente que CD38 es capaz de establecer asociaciones laterales fuertes con complejos de señalización de linajes celulares diferentes (es decir, CD3 / TCR en linfocitos T, BCR / CD19 / CD21 en linfocitos B y CD16 / CD61 en células NK) (3).

Los complejos que contienen CD38 se encuentran principalmente en balsas lipídicas de la membrana celular. Por lo tanto, CD38 tiene un papel crítico en la transducción de señales de activación en poblaciones de células inmunes (3).

El CD38 se identificó por primera vez a principios de la década de 1980 por el trabajo pionero de Reinherz y Schlossman, mediante el uso del anticuerpo monoclonal OKT10, y por esta razón, la molécula se llamó inicialmente antígeno

T10, unos años más tarde, utilizando un sistema de clonación diseñado por Seed y Aruffo, Jackson y Bell clonaron e identificaron el antígeno T10 (4).

Esta molécula fue definida como CD38 por el panel de la Cuarta Conferencia Internacional sobre Antígenos de Diferenciación de Leucocitos Humanos y muestra una expresión distintiva y discontinua durante la maduración de los linfocitos T y B; CD38 se identificó por primera vez como un marcador de leucocitos (5); sin embargo, se distribuye ampliamente en las células mieloides, de la médula ósea, páncreas, próstata, cerebro, riñón, músculos y ojos (6).

Un indicio que podría ayudar a comprender la fisiología de CD38 es la identificación del ligando natural para CD38, el CD31 ha sido identificado como un ligando para CD38 en humanos. Esta interacción se describió entre los linfocitos T que expresan CD38 y las células endoteliales que expresan CD31, estos trabajos propusieron que el CD38 es una molécula de adhesión y parte de un complejo de señalización que implica otras proteínas tales como las selectinas e integrinas, importantes para la migración de leucocitos a través de la pared endotelial y para la proliferación celular (4).

El CD38 (también denominado antígeno 1 de células estromales de médula ósea, BST-1), se encuentra en el cromosoma 4 humano (4p15) (7). El gen que codifica para el CD38 está representado por secuencias intrónicas, abarca 8 exones: el más grande, el exón 1, determina las regiones intracitoplasmáticas y transmembrana y los 33 aminoácidos proximales a la membrana de la región extracelular (7). La expresión de CD38 parece estar bajo regulación transcripcional multicapa bastante compleja, se considera prácticamente ubicuo, al menos en el sistema inmune, pero con niveles de expresión variables debido a que los datos sobre su distribución son aún limitados en próstata (7).

Este CD también está relacionado con el envejecimiento ya que, en la disminución relacionada con la edad, hay una reducción de NAD<sup>+</sup> (dinucleótido de nicotinamida y adenina), un regulador maestro del metabolismo, que cuando se



reduce es un cofactor en el transporte de electrones durante las reacciones de oxidación-reducción (8).

La disminución de los niveles de NAD<sup>+</sup> es muy probable que sea una parte clave en la patogénesis de varias enfermedades, incluidas las afecciones relacionadas con la edad (8).

Las enfermedades relacionadas con la edad, como el cáncer, proporcionan un contexto interesante para considerar formas en que las células inmunes son moduladas por el microambiente tumoral, así como dirigidas por terapias inmunes; Los datos emergentes demuestran que los ratones “knockout” de CD38, bajo presión metabólica alta, como las dietas altas en grasas, están protegidos contra el desarrollo de cánceres y tienen una mayor longevidad (9).

Curiosamente, el papel de CD38 en la célula tumoral proporciona datos algo contradictorios. Por ejemplo, el cáncer de páncreas y de próstata, que exhibe una baja expresión de CD38 y niveles elevados de NAD<sup>+</sup> celular, exhibe una mayor supervivencia de las células tumorales (9). El aumento de la actividad de CD38 en ambos adenocarcinomas, da como resultado una disminución de NAD<sup>+</sup> intracelular, disminuyendo el crecimiento celular, y provocando el aumento de la apoptosis y senescencia celular (9).

El CD38 se considera principalmente como una proteína de membrana de tipo II con una pequeña cola N-terminal que sobresale en la célula y un extremo C catalíticamente activo localizado extracelularmente (10). El CD38 no solo se expresa en los linfocitos T, sino que también se expresa en otras células inmunitarias, incluidas las células plasmáticas, las células asesinas naturales, los monocitos y las células dendríticas (11).

### **1.1.2 CD38 COMO ENZIMA**

El CD38 también es una ectoenzima multifuncional que se expresa especialmente en los linfocitos B activados, utiliza dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) como sustrato para generar un segundo mensajero. Funciona como molécula de adhesión en la traducción de señales y en el transporte intracelular de  $Ca^{2+}$  (12).

Además, CD38 metaboliza NAD + extracelular, generando ADPR y ADPR cíclico (Adenosina difosfato ribosa). Como ectoenzima controla la homeostasis de nucleótidos extracelulares y los flujos de calcio intracelulares, destacando su relevancia en múltiples afecciones fisiopatológicas (tumorigénesis y envejecimiento) (3).

Recientemente, el CD38 también se ha identificado como una de las principales NADasas celulares en tejidos de mamíferos y parece regular el nivel celular de NAD en una variedad de tejidos y células. Debido al papel emergente del NAD como molécula clave en diversas vías de transducción de señales y condiciones metabólicas, es necesario determinar el mecanismo celular que regula la síntesis y degradación de este nucleótido (13).

Las propiedades enzimáticas de CD38 se demuestran formalmente agregando  $NAD^+$  a la forma recombinante soluble (sCD38), que cataliza su formación e hidrólisis de cADPR (Adenosina difosfato ribosa ciclada) (14).

Por lo que en este estudio después de disolver la membrana de los glóbulos rojos y usar un anticuerpo monoclonal anti-CD38, se obtuvieron resultados similares y se obtuvieron tres actividades exoenzimáticas, a saber, NAD glucohidrolasa (NADasa), ADP-ribosil ciclasa y cADPR hidrolasa (14).

### **1.1.3 CD38 COMO MARCADOR**

El CD38 es un marcador pronóstico negativo en el linfoma linfocítico bien diferenciado/leucemia linfática crónica B, puede ser útil en el diagnóstico del mieloma. Se determina mediante una técnica inmunohistoquímica convencional (12).

De igual forma el CD38 actúa de forma significativa en la infección crónica por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y puede predecir la aparición del SIDA con un alto grado de precisión; comparado con otros marcadores de activación, su expresión siempre es predictiva (15). Durante la infección por VIH, se ha observado un aumento en la expresión de CD38 y en su actividad catalítica, ya que CD38 es un modulador eficaz del NAD y se puede utilizar como sustrato para reacciones catalíticas (16). Esto produce cADPR y ADPR, que movilizan  $Ca^{2+}$  y posteriormente aumentan la concentración intracelular de  $Ca^{2+}$ . El aumento de  $Ca^{2+}$  y el agotamiento de NAD reducirán la función y la integridad de las mitocondrias. Por lo tanto, se reduce la supervivencia y proliferación de células T (viabilidad de linfocitos T) de pacientes infectados por VIH (17).

#### **1.1.4 CD38 COMO RECEPTOR**

El CD38 se describió originalmente como un receptor expresado por células activadas, principalmente linfocitos T, en el que también regula la adhesión celular y coopera en la transducción de señales mediada por los principales complejos de receptores (3).

La primera evidencia de la función del receptor CD38 proviene de la observación de que el anticuerpo monoclonal anti-CD38 IB4 induce la proliferación de células mononucleares de sangre periférica humana; Este fenómeno depende de la IL-2 y actúa sinérgicamente con las vías de activación de CD2 y CD3 (18).

Experimentos posteriores demostraron que CD38 también participa en la transducción de señales de activación y proliferación en células de otros linajes, también se observaron resultados similares en células B de ratón. Inicialmente en reposo, el anticuerpo monoclonal anti-CD38, NIM-R5, provocó un aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular e indujo un aumento de la expresión de HLA de clase II en las células B (18).

Todos estos resultados demuestran que CD38 actúa como receptor de superficie en la membrana plasmática, después de identificar ligandos específicos para CD38 y CD31, esta idea cobró mayor ímpetu; el papel de este ligando,

cuando se expresa ectópico, es similar al del anticuerpo anti-CD38 agonista mencionado anteriormente (19).

Debido a la cola citoplasmática corta de CD38 y la falta de secuencias o dominios de señalización conocidos, se ha sugerido que CD38 debe trabajar junto con otros receptores de membrana o moléculas de señalización a través de una unión física o funcional (19).

## **1.2 CÁNCER**

El cáncer es un aumento tisular originado por la multiplicación anormal de células con la facultad de invadir y destruir tejidos, a partir de cualquier tipo de célula. Es un conjunto de enfermedades clasificadas en función del tejido y de la célula que lo origina (20).

### **1.2.1 FIBROBLASTOS ASOCIADOS AL CÁNCER**

Los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs) , son las células que predominan en el tejido conectivo, son responsables de elaborar los componentes de la matriz extracelular y la membrana basal, asociados a la diferenciación de las células epiteliales, siendo mediadores de la respuesta inmune (21). Estos son abundantes en el microambiente tumoral. Se tiene evidencia que los fibroblastos asociados al cáncer constituyen una célula algo diferente de su contraparte normal; sin embargo, aún no está claro el origen de los fibroblastos asociados al cáncer durante la progresión de la enfermedad (22), diversos estudios sugieren que se generan a partir de la transición endotelio-mesénquimal (EMT) de las células endoteliales de los vasos sanguíneos asociados a los tumores (23).

Los fibroblastos relacionados con el cáncer interactúan con las células tumorales y otros componentes de la matriz al producir y secretar varios factores de crecimiento, citosina y quimosina. Estos fibroblastos activados por infiltración de células inmunes reclutan macrófagos asociados a tumores (TAM) al tumor primario para producir quimosina proinflamatoria, como CXCL1 y CXCL2 (24).

La quimosina CCL5 secretada por fibroblastos relacionados con el cáncer envía señales a través del receptor CCR1 expresado en estas células para reclutar células T-reg, células T reguladoras para la infiltración tumoral (25). La CCL5 secretada por células madre mesenquimales (MSC) también actúa a través del receptor CCR5 aumentando así la invasión y la metástasis (26). Por otro lado, CXCL12 y el factor de crecimiento de fibroblastos 2 FGF2 liberado por CAF estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos al reclutar células progenitoras y células endoteliales vasculares (27).

Durante la transición epitelio-mesenquimal (TEM), los fibroblastos asociados a tumores son activados por TGF- $\beta$ , PDGF, FGF y proteasas (22). Una vez activados, los fibroblastos relacionados con el cáncer secretan factores de crecimiento, incluido el VEGF, que inducen la permeabilidad vascular y la angiogénesis (28, 29).

### **1.2.2 GLIOMA**

Los gliomas representan un grupo de tumores malignos, pueden originarse en cualquier parte del sistema nervioso central (SNC), es decir, originarse en el cerebro o, con menor frecuencia, en la médula espinal. Se caracterizan por un patrón de infiltración de crecimiento y / o una tendencia a diseminarse localmente dentro del SNC. La diseminación del tumor fuera del cerebro generalmente no ocurre (30).

### **1.2.3 CÁNCER DE ESÓFAGO**

El cáncer de esófago ocupa el octavo lugar en el mundo y el tercero en enfermedades gastrointestinales. El 90% de los casos son carcinomas epidermoides o adenocarcinomas. El cáncer de células escamosas está relacionado con el consumo de alcohol y tabaco y es el más frecuente. El adenocarcinoma es en la actualidad el más común, por un aumento significativo de su incidencia en los últimos años en relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la obesidad. Mientras que el primero de ellos se distribuye de forma parecida en los distintos segmentos del esófago, el segundo asienta en el esófago distal en tres cuartas partes de los casos, es un tumor de comportamiento agresivo y se diagnostica en estadios avanzados (31).

### **1.2.4 CÁNCER DE PRÓSTATA**

El cáncer prostático se define como la proliferación incontrolada de las células epiteliales de la glándula prostática, con comportamiento biológico, potencial maligno y pronóstico heterogéneos relacionados principalmente a la edad, la cual la media del diagnóstico es de 66 años, y el 69% de las muertes se producen en hombres de 75 años (32).

En la clasificación de tumoración maligna, ubican al cáncer de próstata en segunda posición de acuerdo con la población de edad adulta, teniendo una tasa de 71.7 por cada 100 mil habitantes (33).

En las primeras etapas, el cáncer está delimitado solo en el tejido prostático y suele tener un buen pronóstico; el diagnóstico temprano es una técnica que ayuda a ingresar al paciente a un tratamiento radical a tiempo, e impedir que el padecimiento siga avanzando. La prueba de detección consiste de un análisis de sangre y una exploración física completa para que no exista un crecimiento anormal en la próstata y verificar los niveles del antígeno prostático específico (33).

### **1.2.5 CÁNCER DE PULMÓN**

El cáncer pulmonar es un tumor maligno que se desarrolla a partir de células, tanto pulmonares como bronquiales; Existen dos categorías de cáncer pulmonar clínicamente importantes considerando el origen y el comportamiento de las células cancerosas (34):

1. Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP).
2. Cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP).

El primero representa aproximadamente el 25% de los cánceres pulmonares y es de comportamiento muy agresivo, proliferando rápidamente; Muestra la mayor relación con el tabaquismo, ya que el 98% de los pacientes que lo presentan cuentan con historia de tabaquismo; Por su parte, el segundo constituye, aproximadamente, el 75% de los tipos de cáncer pulmonar y se divide en tres subtipos mayores (35):

a) Cáncer de células escamosas (epidermoide): Representa el 30% de todos los casos de cáncer de pulmón, muestra una fuerte relación con el tabaco y está asociado al mejor pronóstico

b) Adenocarcinoma: Ocupa el primer lugar en frecuencia epidemiológica (50%) y es también el tipo más común en pacientes no fumadores. Surge de células mucoproducidas.

c) Carcinomas indiferenciados, que ocupan el 5% de los casos, entre ellos el carcinoma de células grandes, que puede surgir en cualquier parte del pulmón, tiene pronóstico malo y también se asocia a tabaquismo.

### **1.2.6 CÁNCER DE PÁNCREAS**

El cáncer de páncreas es una enfermedad sumamente devastadora con unas tasas de supervivencia global al año inferiores al 20% y de un 3-5% a los 5 años. Más del 90% de los tumores malignos pancreáticos son adenocarcinomas y tienen su origen en el epitelio ductal; consecuencia de ello es la posibilidad de que, por un mecanismo de obstrucción, puedan manifestarse como pancreatitis aguda o desarrollar insuficiencia pancreática exocrina, a pesar de que éste no es el único factor que puede originar una reducción de la secreción (36).

El período de supervivencia de los enfermos con tumores no resecables se relaciona con la existencia de metástasis o condición física basal. Ésta puede estar condicionada por la consunción que produce el desarrollo del tumor, pero también por la presencia de insuficiencia pancreática exocrina, que potenciará la desnutrición y la evolución desfavorable (37).

### **1.2.7 CÁNCER NASOFARINGEO**

El carcinoma nasofaríngeo es un tumor de células escamosas que comúnmente aparece alrededor del ostium de la trompa de Eustaquio en la pared lateral de la nasofaringe (10).

El carcinoma nasofaríngeo (NPC) se refiere a los tumores malignos que ocurren en la parte superior y en la pared lateral de la cavidad nasofaríngea (38).

Los factores de riesgo para la NPC incluyen la infección por el virus de Epstein-Barr, los factores genéticos, la ingesta de alimentos salados y el tabaquismo (39). En los carcinomas nasofaríngeos, este proceso comienza en las células epidermoides que recubren la cara externa de la nasofaringe (39).

No se sabe con exactitud qué causa las mutaciones genéticas que dan lugar al carcinoma nasofaríngeo, aunque se detectaron factores que aumentan el riesgo de padecer este tipo de cáncer, como el virus de Epstein-Barr; Sin embargo, no queda claro por qué algunas personas que tienen todos los factores de riesgo nunca padecen cáncer, mientras que otras que no tienen factores aparentes de riesgo sí lo padecen (40).

### **1.2.8 CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

El cáncer de cuello uterino se forma en los tejidos de este órgano, se trata de un cáncer de crecimiento lento que por lo general no presente sintomatología, pero puede detectarse por medio de exámenes establecidos; este cáncer es comúnmente causado por la infección del VPH (virus del papiloma humano), ya que se ha detectado el VPH en el 99% de los tumores del cuello uterino (41).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido tres categorías de tumores epiteliales del cuello uterino: escamosos, glandulares (adenocarcinoma) y otros tumores epiteliales, incluidos el carcinoma adenoescamoso, los tumores neuroendocrinos y el carcinoma indiferenciado. Representando los carcinomas de células escamosas de a un 70% a un 80% uterino y los adenocarcinomas de un 20% a un 25% (41).

### **1.2.9 CÁNCER HEPATOCELULAR**

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el principal tumor maligno del hígado, es un cáncer líder en todo el mundo. En los últimos años ha aumentado su incidencia. Ocurre en pacientes con cirrosis hepática avanzada, representando el mayor factor de riesgo de este padecimiento siendo la principal causa de muerte, por lo que es la primordial indicación de cribado y vigilancia (42, 43).



### **1.2.10 CÁNCER RENAL**

El carcinoma de células renales se compone de una variedad de cánceres heterogéneos, que tienen diferentes cambios genéticos y moleculares en muchos subtipos histológicos registrados. Las células claras, papilares (tipo 1 y tipo 2) y cromogénicas son los carcinomas de células renales sólidas más comunes en el riñón, y representan el 85-90% de todas las neoplasias malignas renales (44).

### **1.2.11 INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER**

La inmunoterapia se refiere a buscar terapias que tengan efectos antitumorales y mejoren la respuesta inmune del paciente a los tumores, que es diferente a buscar terapias convencionales que afectan directamente a los tumores. Durante décadas, la gente no ha considerado el papel del sistema inmunológico en el cáncer, porque las células cancerosas inhiben el funcionamiento normal del sistema inmune activando vías reguladoras negativas, suprimiendo así la respuesta inmunitaria (45).

La inmunoterapia contra el cáncer implica el uso de medicamentos que ayudan al sistema inmunológico del paciente a reconocer y destruir eficazmente las células cancerosas. Sin embargo, en la actualidad, la definición más aceptada de inmunoterapia contra el cáncer es cualquier terapia que busque reducir la carga de tumores y generar memoria (46).

## **2. ESPECÍFICOS**

### **2.1 CD38 Y FIBROBLASTOS ASOCIADOS AL CÁNCER**

Se tiene informes que la selección de CD38 del estroma en el melanoma promueve la muerte celular en la masa tumoral y reduce la densidad de los fibroblastos asociados (CAF) y el número de vasos sanguíneos (47).

Estos hallazgos han mostrado que los CAF que expresan CD38 van a fomentar la migración e incursión de las células tumorales indicando que el efecto de CD38 estromal en el melanoma está mediado por su resultado sobre CAF y sobre los vasos sanguíneos. Se ha sugerido que CD38 es un nuevo regulador pro-melanoma de la función CAF; coimplante de fibroblastos CD38 - / - con células B16F10 ya que se tiene evidencia que comprimó esencialmente el crecimiento tumoral y aumentó la vida útil de los ratones portadores de melanoma (48).

Está bien determinado que los CAF regulan la angiogénesis; automáticamente, se sigue que CD38 es un promotor clave de esta función de los CAF, a través de la regulación de la expresión de factores angiogénicos como VEGF-A, FGF-2, CXCL-12, MMP-9 y HGF (49,50).

### **2.2 CD38 Y GLIOMA**

El glioma proporciona una respuesta inmunitaria antitumoral inquieta, incluidos defectos en la circulación de los linfocitos T. Se ha reconocido un acrecentamiento en las células T CD8<sup>+</sup> activadas, especializadas como CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>, y su sociedad con la progresión de la enfermedad en la sangre periférica y el glioma de los pacientes. Exámenes ex vivo de células T CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> han demostrado que este subconjunto de células exponía una secreción más fuerte de IFN- $\gamma$  e IL-2 antes y después de una estimulación de 6 h con 12-miristato 13-acetato de forbol (PMA) e ionomicina (ION) en relación con CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> T CD8<sup>+</sup>, lo que indica la viabilidad funcional de las células T CD38<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> (51).

Es por eso que existe evidencia que revela que CD38 y HLA-DR son marcadores de activación de células T que están asociados a los estadios de ciertas

enfermedades incluyendo el glioma (52, 53). Se tiene indicaciones que la expresión de CD38 en las células tumorales funciona como marcador de pronóstico negativo que involucra la gravedad de la enfermedad y una supervivencia incorrecto (54).

Por lo que se ha informado que la expresión funcional de CD38 y HLA-DR refleja el estado de la infección en correspondencia con la capacidad de resistencia en el glioma (55).

### **2.3 CD38 Y CÁNCER DE ESÓFAGO**

Las células supresoras de origen mieloide (MDSC) son una población inmunosupresora de células mieloides inmaduras que se encuentran en pacientes con cáncer en estadio avanzado y modelos de tumores de ratón. Se ha utilizado un enfoque de expresión génica global imparcial en ratones knockout para p120-catenina condicional (L2-cre; p120ctn (f / f), en un modelo de cáncer oral-esofágico, y se identificó que CD38 juega un papel vital en la biología de MDSC (56).

En este cáncer se tiene registro que la expresión de CD38 en MDSC es evidente en otros modelos de tumores de ratón de carcinogénesis esofágica, y las MDSC de CD38 (alto) son más inmaduras que las MDSC que carecen de expresión de CD38, lo que sugiere un papel potencial para CD38 en la interrupción de la maduración encontrada en poblaciones de MDSC. Las MDSC CD38 (altas) también poseen una mayor capacidad para suprimir las células T activadas y promover el crecimiento tumoral en mayor grado que las MDSC CD38 (bajas); finalmente, se ha detectado que una expansión de CD38 (+) MDSC en sangre periférica de pacientes con cáncer en estadio avanzado y se ha validado la selección de CD38 in vivo como un enfoque novedoso para la terapia del cáncer (57).

### **2.4 CD38 Y CÁNCER DE PRÓSTATA**

En el 2018 Jeffrey P estudio el cáncer de próstata en líneas celulares tumorigénicas C4-2, PC3, LNCaP y DU145 (58). Demostrando así que la expresión de CD38 y su actividad de NADasa, tenían niveles más bajos en comparación con las líneas tumorigénicas que oscilaban entre 5.23 y 11.8 nmol /  $\mu$ g de proteína ( $p \leq$

0.05). Se realizó una prueba estadística ANOVA donde los resultados sugirieron un efecto grupal altamente significativo entre los estados benignos, cáncer de próstata y enfermedad metastásica resistente a las hormonas ( $F = 23.5$ ,  $p \leq 0.001$ ) reportando que la expresión de CD38 está inversamente correlacionada con la progresión del cáncer de próstata, demostró que la baja expresión de CD38 se asocia con recurrencia bioquímica y metástasis (58).

Se compararon por pares las muestras benignas y tenían una expresión de CD38 significativamente mayor en relación con cada una de las otras etapas ( $p \leq 0.001$ ). Además, la expresión de CD38 en los márgenes PIN fue mayor en relación con PCa ( $p \leq 0.05$ ) y Met-HR ( $p \leq 0.019$ ) (58).

También en 2018 Debashis Sahoo y colaboradores realizaron un análisis booleano que identifica a CD38 como un biomarcador de cáncer de próstata agresivo localizado, ensamblaron un gran conjunto de datos de ARNm de cáncer de próstata para este análisis (59). El conjunto de datos incluía 459 muestras de cáncer de próstata, 140 muestras de estroma de tejido prostático, 116 hiperplasia prostática benigna, 100 tejidos prostáticos normales, 49 intraepitelial prostática neoplasia, 17 displasia y 10 líneas celulares (Total 891 muestras) (59).

Para identificar marcadores específicos de diferenciación, buscaron patrones de expresión booleanos entre PSA (KLK3) y otros genes: KLK3 bajo => X bajo y su contraparte X alto => KLK3 alto, y encontraron que la pérdida de expresión de la proteína CD38 como un biomarcador pronóstico que se correlaciona con varias características del cáncer de próstata agresivo, incluida la etapa avanzada (T3 que incluye tanto SVI como ECE) y RFS (59).

Estos datos también demuestran claramente que CD38 y ARG2 identifican tres estados de diferenciación diferentes en el cáncer de próstata. Hay un patrón booleano robusto que relaciona la expresión de CD38 y ARG2; a saber, cuando los

niveles de expresión de CD38 son altos, los niveles de expresión de ARG2 también son altos (59).

## **2.5 CD38 Y CÁNCER DE PULMÓN**

En el 2018 estudiaron la tumorigénesis en ratones y el crecimiento clonogénico de células de cáncer de pulmón humano encontrando que el papel de CD38 en la tumorigénesis, la eliminación de CD38 basada en CRISPR / Cas9 en células de adenocarcinoma humano A549 inhibió el crecimiento celular independiente del anclaje, la invasión celular y el crecimiento del xenoinjerto en ratones desnudos (60).

También mostraron que algunos adenocarcinomas de pulmón humanos tenían niveles más altos de ARNm de CD38 en comparación con los tejidos pulmonares normales (60).

## **2.6 CD38 Y CÁNCER DE PÁNCREAS**

En el 2013 examinaron el papel de CD38 y cADPR en las señales de  $Ca^{2+}$  de células acinares y lesión acinar debido a ácidos biliares utilizando inhibidores farmacológicos de CD38 y cADPR, así como ratones deficientes en CD38 (Cd38 (- / -)) (61). Obtuvieron como resultado que el pretratamiento con nicotinamida (20 mM) o el antagonista de cADPR 8-Br-cADPR (30  $\mu$ M) anuló las señales de  $Ca^{2+}$  inducidas por TLCS (ácido biliar taurolitocólico 3-sulfato) y la lesión celular. La liberación de  $Ca^{2+}$  inducida por TLCS y la lesión celular se redujeron en un 30 y un 95%, respectivamente, en las células acinares deficientes en CD38 en comparación con las células de tipo salvaje ( $p < 0,05$ ). Los ratones deficientes en CD38 fueron protegidos contra un modelo de pancreatitis por infusión de ácidos biliares (61).

## **2.7 CD38 Y CÁNCER NASOFARINGE**

También en el 2018 Yanshan Ge y colaboradores se dieron a la tarea de saber cómo es que CD38 afecta el comportamiento biológico y el metabolismo energético de las células del carcinoma nasofaríngeo obteniendo como resultados que CD38 se expresó en gran medida en los tejidos del cáncer nasofaríngeo (NPC), en comparación con los tejidos epiteliales nasofaríngeos no tumorales; Se especuló

que puede haber asociaciones entre la expresión de CD38 y las características clínicas de los pacientes; sin embargo, todavía no se han recolectado suficientes muestras (10).

En el mismo estudio dieron a conocer que CD38 inhibía la apoptosis celular y promovía la proliferación celular en células NPC. Se determinó que CD38 puede promover la proliferación celular mediante la inhibición de TP53, provocando la regulación positiva de la expresión de la proteína CDK4 y Ciclina D1, promoviendo así la transición de las fases G1 a S. Se indicó que la inhibición de la apoptosis por CD38 puede ser a través de la inhibición de TP53, y también que la expresión de la proteína Bcl-2 aumentó (10).

Se demostró que CD38 regulaba el metabolismo energético celular regulando positivamente la expresión de las proteínas SIRT1, SDHA y HIF-1 $\alpha$  por lo tanto CD38 puede cumplir su efecto carcinogénico en la NPC regulando las vías de señalización asociadas al metabolismo (10).

## **2.8 CD38 Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

Con anterioridad no se tenía ningún estudio en donde se estudiará la relación de CD38 con el cáncer de cuello uterino sin embargo Shan Liao y colaboradores en el 2014 detectando que los niveles de expresión de ARNm de CD38 en el cáncer de cuello uterino y revelando que CD38 estaba regulado al alza 4.40 veces en el cáncer de cuello uterino en comparación con los tejidos adyacentes no cancerosos; el nivel de expresión de la proteína de CD38 presentó la misma tendencia que el nivel de ARNm en el cáncer de cuello uterino (62).

La expresión de CD38 se desencadena, al menos en parte, por ciertas citocinas secretadas por las células cancerosas (63). Para verificar la alta expresión de CD38 en el cáncer de cuello uterino, se han analizado la expresión de miR-634, miR-664 y miR-140-5p, que son los genes diana predichos de CD38, y se ha demostrado que en los tejidos del cáncer de cuello uterino, la expresión de miR-634, miR-664 y miR-140-5p está regulada negativamente, por lo que esto da a

denotar que el nivel de expresión de CD38 en el cáncer de cuello uterino es más alto que el de miARN (62).

## **2.9 CD38 Y CÁNCER HEPATOCELULAR**

Se ha confirmado que las células T que se infiltran en el tumor, especialmente las células T CD8<sup>+</sup>, desempeñan un papel fundamental en el control de la progresión del cáncer hepatocelular (HCC), y se ha demostrado una correlación positiva entre la densidad de células T y un mejor pronóstico del paciente (64).

Por otra parte, la colaboración de las células B en el desarrollo y la progresión del cáncer es bastante controvertida. Los descubrimientos preliminares de un modelo de ratón con cáncer de hígado inducido por dietilnitrosamina revelaron que las células T y las células B son significativas para eliminar el progreso y el aumento del tumor (65); sin embargo por otra parte se han encontrado que un subconjunto especial de células B definidas como células B reguladoras (Bregs) con fenotipo CD19<sup>+</sup> CD24<sup>hi</sup> CD38<sup>hi</sup> están beneficiando en el microambiente tumoral y se encuentra asociada al del cáncer hepatocelular (66, 67).

Se ha probado que la expresión de CD38 en leucocitos infiltrantes de tumores (TIL) en cáncer de hígado en células B activadas (como células B del centro germinal, células B de memoria, plasmablastos o células plasmáticas) (68).

Curiosamente se ha observado en tumores de CHC, células plasmáticas CD27 + CD38 + CD138 + y, en la mayoría de los casos, cerca del borde del tumor; por lo que es importante enfatizar que la densidad de TIL CD38 + está asociada con una mejor supervivencia de los pacientes con cáncer de hígado, por lo que esto indica que el microambiente inmunológico activado del HCC juega un papel clave en la excelente supervivencia de los pacientes con HCC (69).

## **2.10 CD38 Y CÁNCER RENAL**

Se tiene evidencia que en pacientes con cáncer de células renales, la expresión de CD38 muestra la mayor superposición con PD-1, lo que lo asemeja como un potencial marcador de agotamiento de linfocitos T (70). De la misma manera, la expresión de CD38 ayuda en la diferenciación y función de los podocitos,

y el fallo de la expresión de este gen puede ser un mecanismo crítico que incita la transición epitelio-mesénquima y, en consecuencia, da como efecto una lesión glomerular y esclerosis, con potenciales repercusiones en la patogénia del cáncer (71).

## **2.11 CD38 Y LA INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER**

La inmunoterapia pretende utilizar los componentes del sistema inmune para potenciar la respuesta inmunológica y con ello eliminar las células tumorales, algunas de las estrategias usadas es el uso de anticuerpos monoclonales que se unan a epítomos antígenos que bloqueen la acción de CD3, IL-6, CD38, CD3, EGFR, TNFa, los cuales están presentes en células tumorales de diferentes tipos de canceres no hematopoyéticos, como son cáncer de páncreas, pulmón, próstata, hepatocelular, en los cuales se están implementando estrategias con anticuerpos monoclonales que actúan en contra de CD38 y así disminuir su actividad como enzima (72) .



## **CAPÍTULO 2**

### **3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A lo largo de los años el área de la medicina a nivel mundial ha despertado un interés mayor sobre el origen de los padecimientos que aquejan al ser humano por lo cual ha llevado adentrarse más sobre conocer el origen de dichos padecimientos , uno de sus descubrimientos más recientes son los clúster de diferenciación los cuales son moléculas que están presentes en algunos tumores no hematopoyéticos, sin embargo sus mecanismos han sido poco estudiados, uno de estos clúster de diferenciación es CD38 el cual se sabe que está presente de manera controversial en el desarrollo de tumores no hematopoyéticos; sin embargo no se conoce cuál es el papel fundamental en donde esta molécula participa y si su intervención es como enzima, marcador o receptor. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es el papel que tiene CD38 con los tumores no hematopoyéticos?

### **4. HIPÓTESIS CIENTÍFICA**

El CD38 está relacionada como enzima, marcador o receptor dependiendo de los tumores no hematopoyéticos en los que se encuentre

### **5. JUSTIFICACIÓN**

CD38 es una molécula que puede actuar como enzima con actividad de depleción de NAD y transducción de señales intracelulares, o como receptor con función de adhesión. Se puede encontrar que CD38 se expresa en la superficie celular. La principal expresión de CD38 se observa en las células hematopoyéticas; sin embargo, en los últimos años se ha visto fuertemente relacionado en tumores no hematopoyéticos, aunque el CD38 tiene un papel patógeno o regulador depende de la enfermedad. Dada la complejidad de la fisiología del CD38, es difícil comprender completamente las propiedades biológicas de esta molécula en los tumores no hematopoyéticos. En esta revisión, analizamos el conocimiento y la controversia actuales sobre el papel del CD38, para conocer un poco más a fondo la existencia de este clúster de diferenciación en el mecanismo de acción de cada

una de estas enfermedades, y algunas terapias propuestas que hasta el momento se piensan que han sido exitosas; así como nuevas herramientas moleculares que pueden arrojar luz sobre las brechas actuales en este campo.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

Realizar una revisión exhaustiva sobre lo reportado del papel que tiene CD38 en relación con los tumores no hematopoyéticos.

### **6.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- I. Identificar y describir las publicaciones sobre CD38 y los tumores no hematopoyéticos.
- II. Analizar los artículos seleccionados y las aportaciones que brindan sus estudios sobre CD38.
- III. Realizar un artículo de revisión sobre el papel que tiene CD38 en tumores no hematopoyéticos.
- IV. Publicación de artículo.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

La presente investigación fue de tipo descriptivo, de maniobra, observacional, transversal, retrolectivo y heterodémico.

### **7.2. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL**

El trabajo de investigación se realizó durante el periodo de tiempo comprendido de septiembre de 2020 a agosto de 2021, por medio de dispositivos electrónicos contando con el apoyo del departamento de Biomedicina Molecular del CINVESTAV, registrado ante el comité de investigación de la facultad de medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla con número de registro: 816. Anexo 10.5.4 registro de protocolo.

## **7.3. MARCO MUESTRAL**

### **7.3.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN**

Artículos experimentales y revisión que hablen sobre CD38 y los tumores no hematopoyéticos en distintos buscadores como Pubmed-Medline, Scopus, Web of Science, Springer, Ebsco, LILACS, Google académico, Cochrane, SIGN y NICE.

### **7.3.2 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO**

Selección no aleatoria por muestreo por cuota

### **7.3.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Conveniente para el investigador entre 60 y 80 citas.

## **7.4**

### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Todos los artículos en donde se evalúa la relación de CD38 con los padecimientos de interés

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Artículos en que se evalúen enfermedades concomitantes aparte de las de interés

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Artículos duplicados

## **7.5 ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se ejecutó una búsqueda selectiva empírica en las colecciones biomédicas digitales: Pubmed-Medline, Scopus, Web of Science, Springer, Ebsco, LILACS, Google académico, Cochrane, SIGN y NICE para la revisión narrativa de la temática: "el rol de CD38 en tumores no hematopoyéticos". Asimismo, se consultó el sitio web ClinicalTrials.gov para la identificación de los ensayos clínicos activos al momento de la búsqueda (junio de 2021).

Fueron seleccionados todo tipo de estudios indexados (artículos originales, estudios de casos, de revisión, estudios piloto, actas de congresos, cartas al editor, etc.), en idioma español o inglés, e independientemente de su fecha de publicación.

Se utilizaron las palabras claves como: "CD38", "relación", "pulmón, próstata, páncreas, etc.", adecuados a los requisitos e idiomas de las bases consultadas, así

como sus equivalentes en inglés. Estas palabras clave se utilizaron individualmente o en combinación. De igual manera, se realizó una búsqueda manual de referencias en las bibliografías de los artículos originales recuperados y las revisiones recientes (menos de 5 años desde su publicación).

Utilizando los criterios mencionados anteriormente, se eligieron estudios relevantes después de analizar el título o el resumen. La elección de los artículos referidos se basó en que estos describieran las características bioquímicas, estructurales e inmunológicas de CD38, o abordaran la relevancia de su identificación, actividad o concentración en el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico de neoplasias no hematopoyéticas en seres humanos.

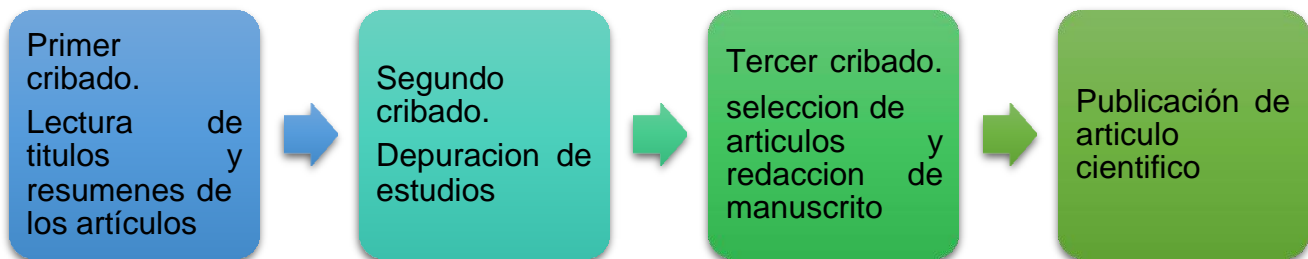
Conforme se consultaba la bibliografía se iban depurando los artículos duplicados que se encontraban en cada buscador para hacer una búsqueda más ágil y veras al momento de la selección.

Finalmente, de los artículos seleccionados se analizó la relación de CD38 con los padecimientos de interés.

Posterior a los analices de la literatura se realizó un artículo de revisión sobre el papel de dicha molécula con los tumores no hematopoyéticos, para su publicación.

Las imágenes fueron diseñadas en el programa BioRender y ScienceDraw.

### Diagrama de Flujo



**Figura 1: Estrategia de trabajo para la construcción del manuscrito**

## **8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **8.1. CONSTRUCCION DEL MANUSCRITO POR OBJETIVOS**

- I. Identificar y describir las publicaciones sobre CD38 y los tumores no hematopoyéticos

Se comenzó la búsqueda bibliográfica de segunda fuente seleccionado buscadores electrónicos para una mejor facilidad y rapidez en la construcción del manuscrito, reconociendo que temas eran los más estudiados y así poder no incluirlos en la revisión el cual podemos observarlos en el esquema del anexo 10.3 (proceso de selección de artículo) en donde se realizó una depuración exhaustiva y objetiva (anexo 10.4. 1 listado de temas y artículos eliminados) de lo más actual relacionado a la propuesta y comenzar la depuración en donde se tenía como objetivo por qué los temas de interés tenían que estar incluidos; tomando en cuenta que nuestro objetivo tiene carácter explicativo por lo que nos realizamos preguntas del siguiente tipo para poder pasar al segundo cribado :

- ¿Qué relación existe entre dos o más variables?
- ¿Por qué ocurre un determinado fenómeno?

A partir de estos cuestionamientos se decidió realizar una revisión descriptiva

- II. Analizar los artículos seleccionados y las aportaciones que brindan sus estudios sobre CD38

Posterior a la selección de los artículos se comenzó con la construcción del manuscrito comenzando con la construcción de tablas (anexo 10.1.4, tabla 2) para facilitar y agilizar la información correspondiente al igual que la forma en que esta molécula se desarrollaba en cada padecimiento y tener más clara en qué forma se quería plasmar, tomando los guiones de la anteriores revisiones y las consideraciones de la revista decidimos separar los temas de acuerdo a los tipos de tumores no hematopoyéticos seleccionados para su fácil lectura y entendimiento.

- III. Realizar un artículo de revisión sobre el papel que tiene CD38 en tumores no hematopoyéticos

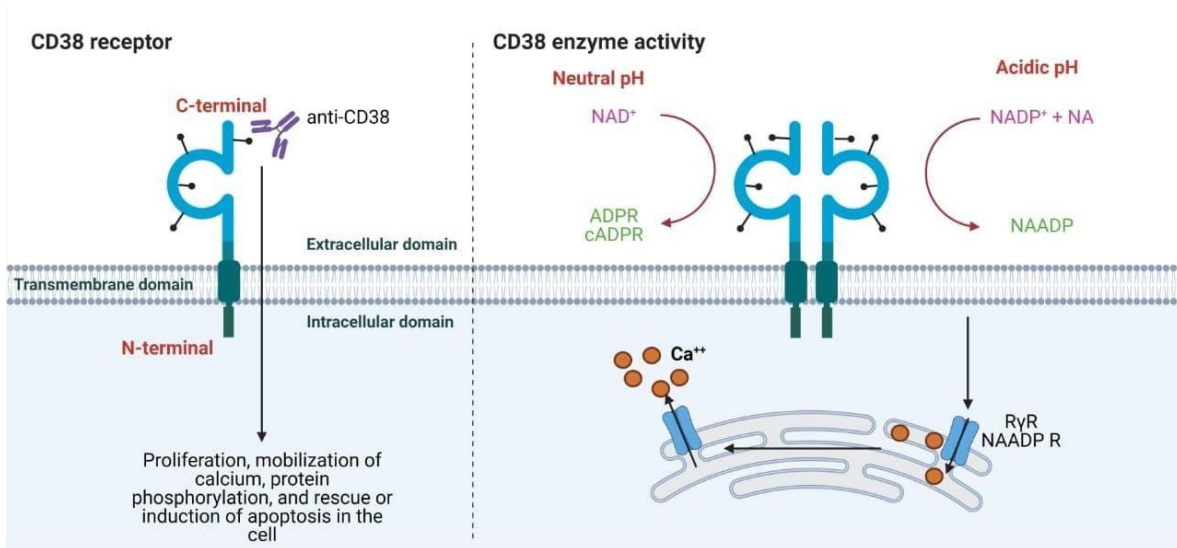
Se realizó la construcción del manuscrito al término de la realización de los 3 cribados quedando como sustento referencias y dividiendo los apartados de la siguiente manera:

### **Glicoproteína CD38**

CD38 es una glicoproteína transmembrana de 42-45 kDa tipo II, que consta de un extremo N-terminal corto (citoplasmático) (23 aa), un dominio transmembrana (22 aa) y un extremo C-terminal extracelular más largo (259 aa). La región extracelular tiene cuatro sitios potenciales de glicosilación y enlaces disulfuro que estabilizan la conformación enzimática (73). Esto concuerda con todas las bibliografías anteriormente consultadas en la cual la estructura y composición de CD38 han sido perfectamente establecida a lo largo de los años

El CD38 tiene dos funciones diferentes e independientes: es un receptor y, al mismo tiempo, una ectoenzima (Figura 2). El receptor CD38 está involucrado en la transducción de señales dentro de la célula y la adhesión de leucocitos al endotelio. Como enzima, cataliza la producción de metabolitos que inducen la movilización de calcio (74).

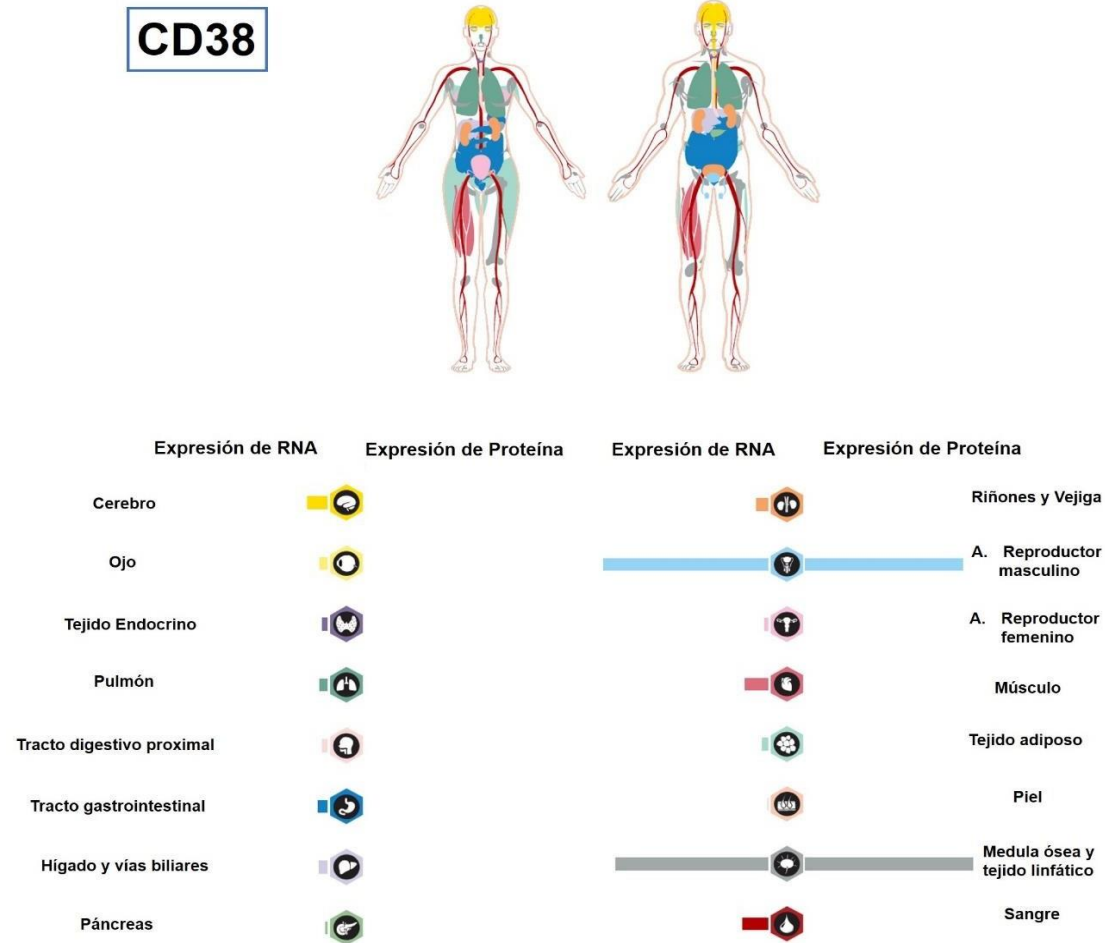
Por lo tanto, concuerda con autores anteriores en donde se dice que el dominio extracelular de CD38 tiene una secuencia de aminoácidos con alta homología con CD157 (antígeno expresado en células de mamífero) y la ADP-ribosil-transferasa de molusco *Aplysia californica*. CD38 muestra conservación de la actividad enzimática responsable de la conversión de NAD<sup>+</sup> (75).



**Figura 2: Características de CD38, actividad enzimática y receptor.**

Por lo tanto, CD38 se expresa en una amplia gama de células sanguíneas periféricas, incluidas las células NK, los linfocitos B, los monocitos y los linfocitos T (76). Los niveles de expresión de CD38 en humanos varían a lo largo del ciclo de vida, ya que la expresión de CD38 en linfocitos neonatales es mayor que en adultos. Durante la vida adulta, CD38 es detectable a niveles altos en timocitos maduros y células T activadas y, a niveles bajos, en células no activadas o células T vírgenes (3).

En los linfocitos B, la expresión de CD38 es un indicador de inmadurez y también es expresada por células maduras y activadas (77). Esta molécula también se expresa en las células del epitelio prostático, las células de los islotes pancreáticos, los astrocitos y el sistema nervioso central. Otras células no hematopoyéticas que expresan CD38 incluyen: células de músculo esquelético y liso, células de túbulos renales, pulmón, hígado y células ganglionares de la retina (Figura 3) (78, 79).



**Figura 3. Atlas Humano de Proteínas.** Se muestra los 16 aparatos y sistemas de órganos principales con niveles de expresión de ARN basados en tres conjuntos de datos diferentes (HPA, GTEx y FANTOM5), utilizados para la clasificación de la especificidad de los tejidos y la distribución de los mismos en la base de datos The Human Protein Atlas (78).

a) Actividad de la enzima CD38

Debido a la homología estructural de CD38 con Aplysia ADP-ribosil ciclasa, los primeros estudios sobre CD38 realizados in vitro para dilucidar sus propiedades enzimáticas mostraron que cataliza varias reacciones. El primero de ellos es la actividad de la fosforribosiltransferasa, que le permite sintetizar la adenosina difosfato ribosa (ADPR) a partir del nucleótido de nicotinamida y adenina (NAD<sup>+</sup>).



También se ha descrito su actividad ADP-ribosil ciclasa, a través de la cual convierte ADPR en cADPR, así como la reacción inversa (hidrolizar cADPR a su forma no cíclica ADPR) (80).

In vitro, los estudios han demostrado que otro de los sustratos de CD38 es NADP y puede sintetizar NAADP a partir de NADP y ácido nicotínico (NA) a un pH ácido. La función de CD38 en condiciones in vivo no está clara. Algunos estudios sugieren que la función enzimática principal de CD38 es degradar NAADP en medios neutros, generando ADPR (81). Sin embargo, también se ha propuesto que su principal actividad es la producción de NAADP y ADPR (82).

Tanto NAADP como cADPR y ADPR son mensajeros esenciales para la liberación de  $Ca^{2+}$  intracelular (83). La señalización mediada por  $Ca^{2+}$  en las células T es fundamental para la activación, la secreción de citocinas y la quimiotaxis (84). cADPR participa principalmente en el agotamiento parcial sostenido de  $Ca^{2+}$  del retículo endoplásmico al estimular la liberación de  $Ca^{2+}$  a través de los receptores de rianodina (RyR) (85). La activación de los RyR facilita la entrada de  $Ca^{2+}$  extracelular. Se ha observado que NAADP también afecta a los RyR (86).

Existe evidencia de la participación de estos segundos mensajeros en la regulación de las funciones inmunes. En las células T autorreactivas de un modelo animal de aterosclerosis, el tratamiento con un inhibidor de NAADP disminuye los niveles de citocinas proinflamatorias como IL-17 e IFN- $\gamma$  y la capacidad de invasión de las células T autorreactivas. Estos efectos fueron reversibles cuando se eliminó el inhibidor de NAADP, lo que sugiere que la señalización de calcio mediada por NAADP está involucrada en el reclutamiento y activación de células T autorreactivas dentro de un órgano diana (87).

Por otro lado, se ha demostrado que NAADP estimula inmediatamente la liberación de  $Ca^{2+}$  de los depósitos ácidos a través de su unión a los canales de dos poros (TPC). En este estudio, los investigadores también observaron que estos TPC migran hacia la sinapsis inmune una vez que son estimulados a través del receptor

de células T, aumentando la secreción de granzima B en los linfocitos T citotóxicos (88).

#### b) Receptor CD38

CD38 puede transducir señales dentro de la célula después de unirse con su ligando o después de reticularse con anticuerpos monoclonales agonistas. El efecto que provoca es diferente según el tipo de célula y el MT (89). De igual manera, la activación a través de CD38 con anticuerpos agonistas desencadena una variedad de respuestas, que incluyen: proliferación celular, rescate de la apoptosis, fosforilación de tirosina de proteína inducible, un bajo nivel de aumento en el  $Ca^{2+}$  intracelular y la expresión de varias moléculas de superficie (89).

CD38 se describió inicialmente como una molécula receptora, que se une al ligando específico CD31/PECAM-1, un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas expresada principalmente por células endoteliales (90). Asimismo, La interferencia de la interacción CD38-CD31 inhibe la adhesión de los linfocitos a las células endoteliales (91).

En leucocitos, CD38 puede establecer asociaciones laterales con diferentes complejos de señalización profesionales, como CD16/CD61 en células NK, el complejo receptor de linfocitos T (TCR) / CD3 y CD4, el receptor de linfocitos B (BCR)/ CD19 y CD21 y el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II en monocitos, evidenciando una proximidad física e interacciones funcionales, por lo que desempeña un papel crítico en la transducción de señales de activación celular y expresión de citocinas en estas poblaciones celulares (92).

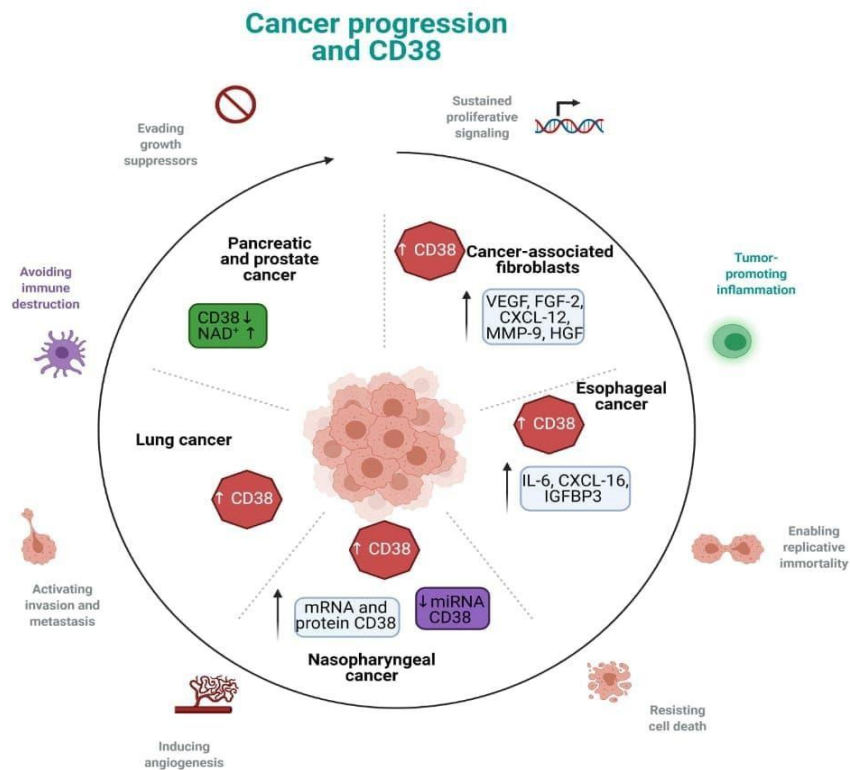
Del mismo modo, la coexpresión de CD38 y el isotipo DR del antígeno leucocitario humano (HLA-DR) indica la presencia de linfocitos T efectores CD8 + activados recientemente (93). De acuerdo con Auselio *et al.*, a través de ensayos de entrecruzamiento, evidenciaron que la interacción de CD38 con anticuerpos monoclonales específicos induce la expresión de ARNm de múltiples citocinas en células mononucleares de sangre periférica *in vitro*, incluidas: factor de necrosis

tumoral  $\alpha$ , interleucina (IL)  $-\beta$ , IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) e IL-12 (94).

En células no hematopoyéticas, la activación del receptor CD38 de la subpoblación de células vasculares PECAM1<sup>+</sup>/ Sca1<sup>+</sup>, a través de anticuerpos mononucleares, se acompaña de cambios en la neoangiogénesis y en la formación de miofibroblastos, lo que se traduce en un pronunciado efecto sobre la progresión de la cicatrización de heridas, en ratones (95).

### El papel de CD38 en el desarrollo y progresión del cáncer

El CD38 se ha relacionado con la regulación del metabolismo y la patogénesis de múltiples afecciones, como el envejecimiento, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardíacas, el asma, la inflamación y el cáncer, esto concuerda con los siguientes autores, representando todo en la figura 4 (8,96,97,98).



**Figura 4: Progresión del cáncer y su relación con CD38.** CD38 se ha implicado en la progresión de diferentes cánceres no hematopoyéticos. Promueve la proliferación, inflamación, replicación, inhibición de la apoptosis, angiogénesis y metástasis.

### **Fibroblastos asociados al cáncer**

En el caso de los fibroblastos asociados al cáncer, el CD38 es un regulador pro-tumorigénico ya que, en las células de melanoma deficientes en CD38, el tamaño del tumor es menor. Sin embargo, al aumentar la expresión de CD38 en la misma línea celular, se promueve la migración, la angiogénesis y la invasión, ya que CD38 regula positivamente la expresión de VEGF, FGF-2, CXCL-12, MMP-9 y HGF, proteínas involucradas en la angiogénesis (48).

Por otro lado, en las células de melanoma B16F10, la pérdida de CD38 aumenta la muerte celular de las células cancerosas, disminuye la metástasis e inhibe el crecimiento tumoral. Así que CD38 lo convierte en un objetivo atractivo para reducir el crecimiento tumoral (47).

### **Glioma**

Por otro lado, los estudios en modelos de cáncer de trasplante de glioma han encontrado que los ratones ausentes de CD38 tienen una expansión de glioma reducida y una vida útil prolongada en comparación con los ratones de tipo salvaje con glioma (99). El análisis de subpoblaciones de microglia / macrófagos asociados a tumores (TAM) encontró que los macrófagos F4 / 80 se redujeron significativamente en ratones CD38 KO portadores de glioma. La muerte de las células tumorales fue significativamente mayor en los ratones CD38 KO38. Los estudios de seguimiento demostraron que se podrían obtener resultados similares con un fármaco dirigido a CD38 mediante la administración del inhibidor K-reína (100). Estos estudios revelan un mecanismo adicional por el cual la expresión de CD38 en el MT, quizás mediante el reclutamiento o la supervivencia de macrófagos promotores de tumores, promueve el crecimiento tumoral.

### **Cáncer de esófago**

En el cáncer de esófago, CD38 se sobreexpresa en las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), así mismo en estas células se acumulan factores secretados derivados de tumores, entre ellos IL-6, IGFBP3 y CXCL16. Estas MDSC CD38 + se caracterizaron por ser más inmaduras en su estado de diferenciación que aquellas con baja expresión de CD38, por lo que tenían una capacidad más notable para suprimir la actividad de las células T dentro de los tumores. Además, los experimentos de tratamiento con anticuerpos anti-CD38 revelaron que la expresión de CD38 en MDSC es funcional para promover el crecimiento tumoral ya que la implantación de MDSC entrecruzadas con un anticuerpo anti-CD38 suprimió significativamente el crecimiento tumoral (57).

Además, en los tumores de adenocarcinoma de esófago derivados de pacientes, CD38 se sobreexpresa de forma dominante en los tumores de esófago primarios y representa un mecanismo conocido de resistencia al bloqueo de PD-1 / PD-L1. Esto refuerza aún más los enfoques actuales para combinar anti-CD38 con terapia inhibidora (101).

### **Cáncer de nasofaringe**

La característica de sobreexpresión de CD38 en el cáncer lo ha convertido en un marcador atractivo para la detección temprana del carcinoma nasofaríngeo. Por otro lado, en las células tumorales de carcinoma nasofaríngeo, se ha encontrado una reducción de miARN CD38 y una sobreexpresión de ARNm CD38 y proteína. Además, estas células mostraron una mayor proliferación e invasión (102).

Por otro lado, el CD38 promueve la proliferación celular de este tipo de cáncer, inhibe la senescencia celular, promueve la conversión a la fase S del ciclo celular, disminuye las especies reactivas de oxígeno (ROS) y  $Ca^{2+}$ , y promueve la concentración de ATP, ácido láctico. Además, mediante métodos bioinformáticos y espectrometría de masas, los investigadores demostraron que CD38 regulaba las

vías de señalización asociadas con el metabolismo relacionado con la proteína tumoral (10).

Otro tipo de cáncer de nasofaringe es el plasmocitoma extramedular de la epifaringe, donde también se sobreexpresa CD38 (103, 104).

### **Cáncer de pulmón**

La investigación sobre la influencia de CD38 en el cáncer de pulmón se ha centrado en el tumor que expresa CD38 y cómo afecta la progresión de la enfermedad. La eliminación de CD38 en células A549 humanas redujo las capacidades invasivas y clonogénicas y redujo significativamente el crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de cáncer de pulmón. Como este estudio se completó en ratones desnudos, esta reducción en el crecimiento tumoral probablemente se deba a CD38 en las células tumorales y no tiene en cuenta el impacto de las células inmunitarias que expresan CD38 en la promoción del crecimiento tumoral. Finalmente, este estudio demostró la regulación positiva de la proteína CD38 y el ARN en un porcentaje de muestras de cáncer de pulmón humano (60).

CD38 se sobreexpresa en tumores pulmonares mutantes Kras / p53 durante el tratamiento con anticuerpos anti-PD-L1 o -PD1. Esta regulación positiva promueve la resistencia al tratamiento; Los análisis genéticos y proteómicos revelaron que CD38 se regula positivamente en respuesta a una respuesta inmune revitalizada resultante de la terapia con anticuerpos bloqueadores de PD (L) -1. Tipo I dentro del tumor; La evidencia murina fue apoyada por datos de tumores de pulmón humanos, en los cuales ~ 25% de las células tumorales de pulmón expresaron CD38 en correlación con el grado de infiltración de células T, al mismo tiempo, en muestras de pacientes con melanoma, el CD38 se incrementó después del tratamiento con anti-PD-1; En múltiples modelos murinos, la manipulación genética de CD38 en células tumorales o el tratamiento con inhibidores de moléculas pequeñas o un anticuerpo anti-CD38 reguló el crecimiento tumoral de una manera dependiente de células T CD8. Produjo un perfil inmune antitumoral

más amplio; La regulación al alza de CD38 promueve un aumento de la adenosina dentro de la TME y la subsiguiente represión de la respuesta de las células T citotóxicas (105).

### **Cáncer de cuello uterino**

Un trabajo similar con el cáncer de cuello uterino encontró que la proteína CD38 y la expresión de ARN son más altas en el tejido cervical canceroso que en el tejido normal; Además, en experimentos in vitro, CD38 se correlacionó con la desregulación de la vía de señalización fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) / Akt. Al mismo tiempo, la sobreexpresión de CD38 afectó la expresión de PI3K, Akt, MDM2 y p53 in vivo. Por tanto, CD38 juega un papel fundamental en la desregulación de la vía de señalización PI3K / Akt (62). Los estudios de seguimiento en este grupo determinaron una clara ventaja en el crecimiento de células de cáncer de cuello uterino en ensayos proliferativos in vitro, así como en un modelo de ratón desnudo de crecimiento de tumores de cuello uterino; El mecanismo probable para regular la proliferación y supervivencia celular es prevenir la apoptosis mitocondrial a través de la falta de reservas de calcio intracelular con sobreexpresión de CD38 y la regulación a la baja de la señalización de p53 (106).

### **Cáncer hepatocelular**

Por otro lado, en el carcinoma hepatocelular, los infiltrados de macrófagos y los linfocitos T expresan CD38 en niveles elevados. La expresión de este último se correlaciona con la supervivencia del paciente. Además, los autores proponen el uso de CD38 como marcador de cáncer (70,107).

### **Cáncer de páncreas y próstata**

En vivo los modelos con ratones knockout para CD38, que se mantienen con una dieta rica en grasas, están protegidos contra el desarrollo de cánceres y tienen una mayor longevidad; Sin embargo, en el cáncer de páncreas y próstata, las

células tumorales exhiben una baja expresión de CD38, altos niveles de NAD + celular y una supervivencia más prolongada; El aumento de la actividad de CD38 en estas células tumorales da como resultado una disminución de NAD + celular, una reducción del crecimiento celular y un aumento de la apoptosis y la senescencia celular (60,108).

Además, se ha demostrado recientemente que CD38 participa en la transferencia / tráfico mitocondrial entre células (109). La transferencia se observa principalmente en células cancerosas, donde la formación de nanotubos derivados de tumores CD38 + participa en la transferencia de mitocondrias (110).

Las investigaciones realizadas en tumores sólidos se apoyan mucho entre sí, ya que independientemente del tipo de célula que exprese CD38, el efecto es inmunosupresor y promotor de tumores; Sin embargo, los datos generados a partir de estudios sobre la influencia de CD38 en el cáncer de próstata difieren de estos hallazgos; La baja expresión de CD38 enriquece las células progenitoras luminales en la próstata humana, las células CD38 de luz común se localizan en la inflamación prostática, y un CD38 bajo es un pronóstico de recurrencia bioquímica y metástasis (111).

El ARNm de CD38 se redujo en el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en comparación con el cáncer de próstata localizado, y la expresión de proteínas se correlacionó inversamente con la recurrencia; La sobreexpresión de CD38 en PC redujo los niveles de NAD + extracelulares, pero no intracelulares, aunque los niveles de NAD + no aclararon la relevancia funcional de esta reducción de NAD + extracelular en estos estudios (108). Otro estudio confirmó que la expresión de CD38 se correlaciona inversamente con la progresión tumoral en el cáncer de próstata, y esto corresponde a un aumento de los niveles de NAD + en el tumor (86).

La sobreexpresión de CD38 en las células de cáncer de próstata disminuyó la proliferación con un aumento del tiempo de duplicación celular y una reducción de la capacidad glucolítica y metabólica. Finalmente, estos estudios demostraron que



la actividad de CD38 aumenta la pAMPK con la posterior inhibición de la síntesis de lípidos y ácidos grasos; Por tanto, la pérdida de CD38 con la progresión del tumor se correlaciona con una disminución de pAMPK y un aumento en la síntesis de ácidos grasos / lípidos; Como el cáncer de próstata tiene un fenotipo lipogénico, la falta de síntesis de ácidos grasos y lípidos resultante de la expresión de CD38 probablemente sería perjudicial para la tumorigénesis exitosa, por lo tanto, las necesidades metabólicas diferenciales del cáncer de próstata, en comparación con otros tumores sólidos descritos anteriormente, pueden indicar el impacto variable de la expresión de CD38 en estas enfermedades (86).

La progresión del cáncer también se ha relacionado con los cofactores de las vías redox y la enzima CD38; Uno de los cofactores esenciales en la biosíntesis de NAD + es la nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT); Al analizar la expresión de NAMPT en adenocarcinomas ductales pancreáticos (CAP) en pacientes, los investigadores encontraron que el 64% de los CAP eran NAMPT sobreexpresados y su grado de expresión se correlacionó con el estadio patológico y con la mortalidad de los pacientes (112).

### **Cáncer de células renales**

El carcinoma de células renales es el tumor maligno más frecuente del riñón y constituye más del 90 % de todas las neoplasias malignas renales. Asimismo, el carcinoma de células renales se diferencia de otros tumores epiteliales en que es intrínsecamente resistente a la quimioterapia citotóxica y los tratamientos sistémicos eficaces han sido esquivos durante un largo período (113).

En individuos con cáncer de células renales, la expresión de CD38 muestra la mayor superposición con PD-1, lo que lo identifica como un potencial marcador de agotamiento de linfocitos T (70). Asimismo, la expresión de CD38 contribuye en la diferenciación y función de los podocitos, y el defecto de la expresión de este gen puede ser un mecanismo crítico que induce la transición epitelio-mesénquima y, en consecuencia, da como resultado una lesión glomerular y esclerosis, con potenciales repercusiones en la patogenia del cáncer (71).

### **Inmunoterapia del cáncer**

La inmunoterapia pretende utilizar los componentes del sistema inmunológico para potenciar la respuesta antitumoral y con ello coadyuvar en la remisión de las neoplasias; algunas de las estrategias usadas es el uso de anticuerpos monoclonales que se unan a epítomos antígenos que bloquean la acción de CD38, el cual se encuentra presente en células tumorales de diferentes tipos de canceres (72).

La lógica subyacente es evidente: una molécula diana para la inmunoterapia debe seleccionarse teniendo en cuenta su alta expresión en las células tumorales y el efecto citotóxico del anticuerpo correspondiente (114).

En la actualidad, existen cinco anticuerpos monoclonales con actividad contra CD38 en investigación clínica: daratumumab (Janssen Biotech), isatuximab (Sanofi-Aventis), MOR202 (Morphosys), TAK079 y TAK573 (Takeda). Las comparaciones directas *in vitro* de estos anticuerpos muestran una toxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos y afinidades de unión comparables, pero diferencias notables en la capacidad de inducir apoptosis directa, citotoxicidad mediada por complemento, de inhibir la actividad enzimática del CD38 y para inducir la fagocitosis mediada por células dependiente de anticuerpos (97).

Asimismo, el daratumumab (en 2015) y el isatuximab (en 2020) han sido los únicos aprobados para pacientes con mieloma múltiple, en cuya enfermedad ha fallado, al menos, tres terapias previas, incluido un inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma (115,116).

De igual manera, ambos anticuerpos han sido empleados en otras neoplasias hematológicas, como en el linfoma primario de cavidades (117) o en la leucemia mieloide aguda (118).

En el caso de los tumores no hematopoyéticos, la evaluación de la eficacia de los anticuerpos anti-CD38 se encuentra en las fases iniciales de los ensayos clínicos (Tabla 1). A pesar de los hallazgos preclínicos, en un ensayo de fase 1/2, el

daratumumab, en combinación con el atezolizumab (un anti PD-L1), mostró una eficacia limitada respecto a la administración en monoterapia de este último (119).

Tabla 1. Ensayos clínicos activos con inmunoterapia anti CD38 en tumores no hematopoyéticos

Tipo tumoral	Número de ensayos clínicos	Fármacos anti-CD38 evaluados	Fase clínica	Número de pacientes	Referencia
Cáncer de páncreas	1	Daratumumab	1/2	120	<a href="#">NCT03098550</a>
Cáncer de pulmón	2	Daratumumab, isatuximab	1/2	254	<a href="#">NCT03098550</a> <a href="#">NCT03367819</a>
Cáncer de mama	1	Daratumumab	1/2	120	<a href="#">NCT03098550</a>
Cáncer de próstata	2	Daratumumab, isatuximab	1/2	167	<a href="#">NCT03367819</a> <a href="#">NCT03177460</a>
Cáncer hepatocelular	1	Isatuximab	1/2	350	<a href="#">NCT03637764</a>

BARRIENTOS ROBLEDO S.G, 2021, CD38 Y SU PAPEL EL TUMORES NO HEMATOPOYETICOS

Cáncer de cabeza y cuello	1	Isatuximab	1/2	350	<a href="#">NCT03637764</a>
Cáncer de ovario	1	Isatuximab	1/2	350	<a href="#">NCT03637764</a>
Glioblastoma multiforme	1	Isatuximab	1/2	350	<a href="#">NCT03637764</a>
Cáncer colorrectal	1	Isatuximab	1/2	382	<a href="#">NCT03555149</a>
Cáncer urotelial	2	Daratumumab, isatuximab	1/2	752	<a href="#">NCT03869190</a> <a href="#">NCT03473730</a>
Melanoma	1	TAK-573	1/2	114	<a href="#">NCT04157517</a>

El objetivo de esta revisión fue describir la biología y función de la glicoproteína transmembrana tipo II (CD38), así como también, el papel que desempeña en diferentes tipos de cánceres no hematopoyéticos. CD38, ha sido identificado como un marcador temprano en diferentes tipos de cánceres, como son: próstata, páncreas, pulmón y nasofaringe, esto ha dado pauta para proponerlo como un biomarcador en dichas patologías (120, 121, 122, 123). Que con el advenimiento de bases de datos como es *The Human Protein Atlas* (78), ha generado que se comprenda mejor el papel de CD38 en este tipo de tumores no hematopoyéticos.

Además, se ilustraron múltiples estrategias para el tratamiento como el desarrollo de anticuerpos monoclonales y fármacos que tienen como blanco las vías de señalización que activan la muerte celular programada. Dentro de estas estrategias destacan: fármacos o terapias biológicas, tales como daratumumab, isatuximab, MOR202, TAK079 y TAK573, que tienen como objetivo diferentes blancos involucrados en las vías de señalización de CD38. Si bien, la mayoría de estos estudios han sido realizados o validados de manera preclínica, existen esfuerzos notables de avanzar los estudios a ensayos clínicos controlados y aleatorizado, como es el caso para daratumumab, que ha obtenido resultados alentadores en primeras fases de ensayos clínicos en pacientes (119).

## 9. CONCLUSIONES

La información que se consideró para este compendio es de considerarse importante ya que nos permitió llegar a las siguientes conclusiones.

Los esfuerzos por comprender la acción de CD38 nos han permitido mejorar nuestro conocimiento de esta compleja molécula. Se identificó como una proteína expresada en la superficie de las células T, pero hoy, sabemos que su función implica más de una sola célula o sirve como un simple marcador molecular. Por lo que CD38 se ha propuesto como marcador pronóstico en algunas patologías. Sin embargo, la localización de CD38 y sus múltiples funciones representan desafíos para comprender mecánicamente la contribución de CD38 a la salud y a los tumores no hematopoyéticos.

Como consecuencia, quedan varias cuestiones pendientes. Se han desarrollado algunas herramientas moleculares que podrían ayudar a responder muchas dudas acerca del papel de esta molécula; sin embargo, se necesitan estrategias más novedosas para poder analizar cada una de las funciones de CD38 de forma independiente.

CD38 se ha considerado durante mucho tiempo una molécula inmunitaria debido a su expresión ubicua en todo el sistema inmunológico, y estudios previos han demostrado que CD38 desempeña un papel complejo y multifactorial en la promoción del crecimiento tumoral y la resistencia a la inmunoterapia del cáncer.

En la actualidad, esta molécula posee una gran relevancia en la progresión de diferentes tipos de cáncer, ya que se ha utilizado como marcador de gravedad en cáncer. Además, también se ha usado en la inmunoterapia del cáncer, ya que se ha demostrado que la presencia de CD38 en diferentes tipos de células tumorales induce en ellas la proliferación, migración, angiogénesis y la inhibición de la apoptosis. Actualmente, se comercializan dos tipos de anticuerpos dirigidos contra CD38, bajo el nombre de Darzalex® (daratumumab) y Sarclisa® (isatuximab), cuya función es bloquear este receptor/enzima y reducir las características propias del tumor.

Sin embargo, se deben de realizar más estudios que establezcan la participación de CD38 en otros tipos de canceres y como podría ser útil en el diagnóstico temprano y en la inmunoterapia temprana, esta revisión destaca estos aspectos, los cuales deben ser abordados.

Se realizo una búsqueda para tener una nueva perspectiva acerca de la molécula. El panorama que nos brinda la información que se ha recabado y plasmado en este documento ha permitido darnos cuenta de que CD38 está presente en distintos tipos de cáncer; por lo tanto apunta a ser una molécula importante para análisis posteriores como una diana terapéutica en procesos en la inmunoterapia, ya que existen evidencia como la mencionada en este escrito en donde se reconoce que estos estudios están cobrando éxitos en esta área, por lo que se plantea la idea que este clúster de diferenciación puede ser una diana común que requiere realizar futuros protocolos de investigación, para el desarrollo de nuevas técnicas que potencialmente podrían virarse en estudios necesarios para determinar un análisis completo de CD38 y así obtener futuros beneficios en pacientes con estos padecimientos.



## CAPÍTULO 3

### 10. SEGOS Y LIMITACIONES

Los principales sesgos del siguiente estudio fueron en la búsqueda de la información ya que muchas veces no se tenía el acceso a artículos de interés por el cobro y ni los autores ni las instituciones pudieron proporcionarlos para ser tomados en cuenta.

Una limitación fue que desde que se establecieron los criterios de selección únicamente se consideraron artículos en inglés de los cuales se sabe que existe mucha más información; sin embargo, dejamos de lado artículos en otros idiomas que podrían haber sido provechosos y a su vez pudieron nutrir un poco más el manuscrito.

### 11. BENEFICIOS

Esta tesis de revisión traerá grandes beneficios a la comunidad científica y académica de las ramas en ciencias de la salud en diversos tiempos

- **CORTO PLAZO:** un nuevo tema de vanguardia e innovador que abrirá el interés por conocer más sobre los orígenes de la molécula, su funcionamiento y las áreas poco conocidas o exploradas para profundizar, además brindar nuevo conocimiento al ser usado como base para nuevos trabajos de investigación.

- **MEDIANO PLAZO:** parteaguas para líneas de experimentación de los temas abordados en la revisión o futuros, al igual que avance en contenido actual de la aplicación de CD38 en dianas terapéuticas

- **LARGO PLAZO:** referencia para futuras revisiones, soporte de investigaciones para ser usadas como pronóstico, diagnóstico o marcador de malignidad en más cánceres no hematopoyéticos no mencionados en la revisión, sin embargo, con una relación estrecha entre ellos.

## **12. FORTALEZAS Y PRESPECTIVAS**

El presente estudio es el primero en analizar los diferentes mecanismos en los que participa CD38 en tumores no hematopoyéticos por lo que es un trabajo novedoso y de actualidad que va a permitir a la comunidad científica ampliar un poco más el conocimiento acerca de esta molécula y abrir su interés para explorar un poco más afondo de cómo es que este clúster actúa de manera más específica en estos y otros tipos de cáncer.

Finalmente, este estudio establece las bases para la evaluación y descripción de otros tumores no hematopoyéticos con CD38 y de la misma forma el análisis dirigido hacia las distintas inmunoterapias ya propuestas para su uso como una diana terapéutica en un futuro cercano.

## **13. ANEXOS**

### **13.1. BIOÉTICA**

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta tesis no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en esta tesis no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en esta tesis no contienen datos de pacientes.

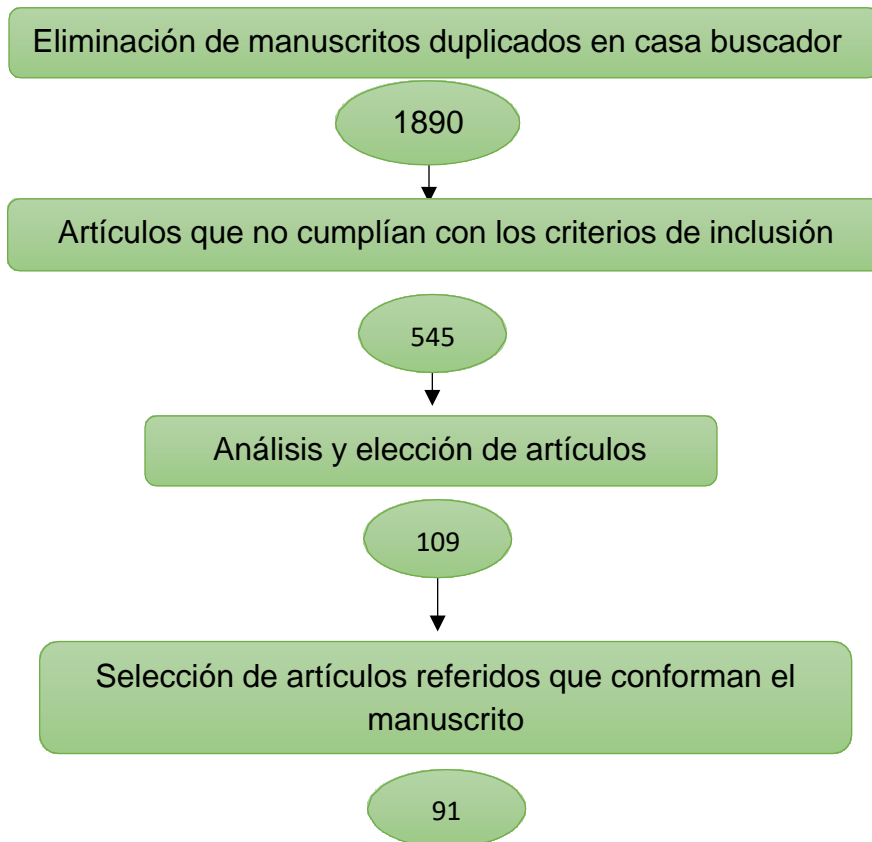
### 13.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla 2. Variables de búsqueda

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroblastos asociados al cáncer</li> <li>• Glioma</li> <li>• cáncer de Próstata</li> <li>• cáncer Pulmón</li> <li>• cáncer páncreas</li> <li>• cáncer Nasofaringe</li> <li>• cáncer hepatocelular</li> <li>• cáncer de cuello uterino</li> <li>• cáncer de esófago</li> <li>• cáncer renal</li> </ul>	<p>Desarrollo de células anormales que se dividen de manera incontrolable y tienen la capacidad de infiltrarse y destruir el tejido corporal normal, dependiendo de donde se lleve a cabo este desarrollo anormal es el nombre que se le da al tumor no hematopoyético</p>	<p>Palabras claves para la búsqueda, recolección, redacción y apartados del artículo de revisión</p>

### 13.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Buscadores electrónicos utilizados: Pubmed-Medline, Scopus, Web of Science, Springer, Ebsco, LILACS, Google académico, Cochrane, SIGN, NICE, Clinicaltrials.gov



## **13.4. DEPURACIÓN DE TEMAS Y ARTÍCULOS**

### **13.4. 1 LISTADO DE TEMAS Y ARTÍCULOS ELIMINADOS**

Se eliminaron estos temas y artículos porque se encontraron publicaciones de revisiones recientes en donde ya estaban incluidas, eran temas demasiado estudiados en donde ya se conocían todos sus mecanismos de acción o sus bibliografías eran muy escasas y no tenían un buen sustento que fuera relevante para incluirlos en nuestra Revisión.

#### **CEREBRO**

##### **CD38, CD157 AND RAGE AS MOLECULAR DETERMINANTS OF SOCIAL BEHAVIOR**

DOI: [10.3390 / CELDAS9010062](https://doi.org/10.3390/CELLDAS9010062)

##### **CD38 IN NEURODEGENERATION AND NEUROINFLAMMATION**

DOI: [10.3390 / CELLS9020471](https://doi.org/10.3390/CELLS9020471)

##### **CD38 /CADPR SIGNALLING PATHWAY IN AIRWAY DISEASE: REGULATORY MECHANISMS**

DOI: [10.1155 / 2018/8942042](https://doi.org/10.1155 / 2018/8942042)

#### **CORAZÓN**

##### **CD38 DEFICIENCY PROTECTS THE HEART FROM OXIDATIVE STRESS INDUCED BY A HIGH-FAT DIET THROUGH ACTIVATION OF THE SIRT3/FOXO3 PATHWAY**

DOI: [10.1159 / 000492651](https://doi.org/10.1159 / 000492651)

##### **SYNTHESIS OF MESSENGERS MOBILIZING CA<sup>2+</sup> NAADP AND CADPR BY INTRACELLULAR CD38 ENZYME IN THE HEART OF THE MOUSE: ROLE IN THE SIGNALING OF ADRENERGIC RECEPTORS B**

DOI: [10.1074 / JBC. M117.789347](https://doi.org/10.1074 / JBC. M117.789347)

**CD38 PROMOTES ANGIOTENSIN II-INDUCED CARDIAC HYPERTROPHY**

DOI: [10.1111 / JCMM.13076](https://doi.org/10.1111/JCMM.13076)

**CD38 DEFICIENCY RELIEVES SENESENCE OF D-GACTOSE-INDUCED MYOCARDIUM CELLS THROUGH THE NAD<sup>+</sup>/SIRT1 SIGNALING PATHWAY \***

DOI: [10.3389 / FPHYS.2019.01125](https://doi.org/10.3389 / FPHYS.2019.01125)

**INHIBITION OF CD38 WITH THIAZOLOQUIN (AZ) OLIN (ON) AND 78C PROTECTS THE HEART AGAINST POST-PSYCHOMIC LESIONS**

DOI: [10.1124 / JPET.118.254557](https://doi.org/10.1124 / JPET.118.254557)

**LUTEOLINIDINE PROTECTS THE POSISCHEMIC HEART BY INHIBITING CD38 WITH NAD PRESERVATION (P) (H)**

DOI: [10.1124 / JPET.116.239459](https://doi.org/10.1124 / JPET.116.239459)

**CHARACTERIZATION OF CD38 IN THE MAIN TYPES OF HEART CELLS: ENDOTHELIAL CELLS HIGHLY EXPRESS CD38 WITH HYPOXIA-REOXYGENATION ACTIVATION THAT TRIGGERS THE DEPLETION OF NAD (P) H**

DOI: [10.1152 / AJPCCELL.00139.2017](https://doi.org/10.1152 / AJPCCELL.00139.2017)

**CD38 GENETIC DELETION CONFERS POSISCHEMIC MYOCARDIAL PROTECTION THROUGH PRESERVED PYRIDINE NUCLEOTIDES**

DOI: [10.1016 / J.YJMCC.2018.02.015](https://doi.org/10.1016 / J.YJMCC.2018.02.015)

RIÑÓN

**DARATUMUMAB IN SENSITIZED KIDNEY TRANSPLANTATION: POTENTIAL AND LIMITATIONS OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL USE**

DOI: [10.1681 / ASN.2018121254](https://doi.org/10.1681 / ASN.2018121254)

DIABETES

**DECREASED NUMBER OF CELLS BREGULATORS CD19<sup>+</sup>CD24<sup>HI</sup> CD38<sup>HI</sup>REGULATORS IN DIABETIC NEPHROPATHY**

DOI: [10.1016 / J.MOLIMM.2019.05.014](https://doi.org/10.1016/J.MOLIMM.2019.05.014)

VIH

**EFFECT OF WITHANIA SOMNIFER ON CD38 EXPRESSION IN CD8+ T CELLS AMONG PATIENTS WITH HIV INFECTION**

DOI: [10.1016 / J.CLIM.2019.04.003](https://doi.org/10.1016/J.CLIM.2019.04.003)

AUTISMO

**INTEGRATION OF THE PHYSIOPATHOLOGY OF AUTISM SPECTRUM DISORDER: MITOCHONDRIA, VITAMIN A, CD38, OXYTOCIN, SEROTONIN AND MELATONERGIC ALTERATIONS IN THE PLACENTA AND INTESTINE.**

DOI: [10.2174 / 138161282566191102165459.](https://doi.org/10.2174/138161282566191102165459)

**RELEASE OF OXYTOCIN BY ACTIVATING TRPM2 AND CD38 IN THE HYPOTHALAMUS DURING HYPERTHERMIA IN MICE: INVOLVEMENT FOR AUTISM SPECTRUM DISORDER.**

DOI: [10.1016 / J.NEUINT.2017.07.009.](https://doi.org/10.1016/J.NEUINT.2017.07.009)

**CD38 , CD157 AND RAGE AS MOLECULAR DETERMINANTS OF SOCIAL BEHAVIOR.**

DOI: [10.3390 / CELLS9010062.](https://doi.org/10.3390/CELLS9010062)

ASMA

**CD38 /CADPR SIGNALLING PATHWAY IN AIRWAY DISEASE: REGULATORY MECHANISMS**

BARRIENTOS ROBLEDO S.G, 2021, CD38 Y SU PAPEL EL TUMORES NO HEMATOPOYETICOS

DOI: [10.1155 / 2018/8942042](https://doi.org/10.1155/2018/8942042)

**CD38 IN THE PATHOGENESIS OF ALLERGIC AIRWAY DISEASE:  
POSSIBLE THERAPEUTIC TARGETS**

DOI: [10.1016 / J.PHARMTHERA.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2016.12.002)

MUSCULO

BIBLIOGRAFÍA NO ENCONTRADA

OJO

BIBLIOGRAFÍA NO ENCONTRADA

HUESO

BIBLIOGRAFÍA NO ENCONTRADA

REVISIONES ENCONTRADAS DE TODOS LOS TEMAS

**ADVANCES IN IMMUNOTHERAPY OF EXTRAGANGLION NK/T CELL  
LYMPHOMA**

DOI: [10.3760 / CMA.J.ISSN.1673-0860.2019.12.015](https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.1673-0860.2019.12.015)

**FROM INSULIN SYNTHESIS TO SECRETION: THE ALTERNATIVE  
CUTTING AND SPLICING OF THE RIANODINE TYPE 2 RECEPTOR GENE IS  
ESSENTIAL FOR INSULIN SECRETION IN PANCREATIC B CELLS**

DOI: [10.1016 / J.BIOCEL.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2017.07.009)

**A NEW ROLE OF CD38 AND OXYTOCIN AS MOLECULAR MODERATORS  
IN TANDEM OF HUMAN SOCIAL BEHAVIOR**

DOI: [10.1016 / J.NEUBIOREV.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2020.04.013)

**OXYTOCIN IN ANIMAL MODELS OF AUTISM SPECTRUM DISORDER**

DOI: [10.1002 / DNEU.22449](https://doi.org/10.1002/DNEU.22449)



**CD38/NADASE PHARMACOLOGY: AN EMERGING GOAL IN CANCER AND AGING DISEASES**

DOI: [10.1016 / J.TIPS.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2018.02.001)

**OXYTOCIN PATHWAY GENES: ANCIENT EVOLUTIONARY SYSTEM THAT AFFECTS HUMAN AFFILIATION, SOCIALITY AND PSYCHOPATHOLOGY**

DOI: [10.1016 / J.BIOPSYCH.2015.08.008](https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2015.08.008)

**CD38/NADASE PHARMACOLOGY: AN EMERGING GOAL IN CANCER AND AGING DISEASES**

DOI: [10.1016 / J.TIPS.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2018.02.001)

**13.4.2 ARTÍCULOS SELECCIONADOS**

Tabla 3. Tercer cribado y selección de artículos para el manuscrito

NOMBRE DEL ARTÍCULO	AÑO	TIPO DE ARTÍCULO	TIPO DE CÁNCER	INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO
CD38 antibodies in multiple myeloma: back to the future	2017	Revisión	Mieloma	<p>CD38 se expresa alta y uniformemente en células de mieloma múltiple</p> <p>desarrollo de varios anticuerpos CD38, incluidos daratumumab (completamente humano), isatuximab (quimérico) y MOR202 (completamente humano)</p> <p>los anticuerpos CD38 también se están investigando actualmente en otras neoplasias hematológicas malignas, incluida la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma natural killer / linfoma de células T y la leucemia mieloide aguda, así como en tumores sólidos.</p>

<p>El CD38 Ecto-enzima-facetar múltiples: Roles en la inmunomodulación, cáncer, envejecimiento y enfermedades metabólicas</p>	<p>2018</p>	<p>Revisión</p>	<p>cáncer, envejecimiento y enfermedades metabólicas</p>	<p>CD38 también es una diana terapéutica emergente en condiciones en las que se altera el metabolismo, incluyendo la infección, el envejecimiento, y la tumorigénesis.</p> <p>múltiples actividades enzimáticas de CD38, lo que puede explicar la amplitud de funciones biológicas observadas para esta enzima</p> <p>se discute el papel paradójico de CD38 como un modulador de NAD + intracelular, particularmente en la inmunidad tumoral.</p> <p>enfoques terapéuticos para la inhibición de CD38 y 'NAD + impulsar' para el tratamiento de la disfunción metabólica observada durante el envejecimiento y en la inmunidad tumoral</p>
---	-------------	-----------------	--	---

<p>CD38 Signaling Regulates B Lymphocyte Activation via a Phospholipase C (PLC)-<math>\gamma</math>2-Independent, Protein Kinase C, Phosphatidylcholine-PLC, and Phospholipase D-Dependent Signaling Cascade.</p> <p>Acidic Residues at the Active Sites of CD38 and ADP-ribosyl Cyclase Determine Nicotinic Acid Adenine Dinucleotide Phosphate (NAADP) Synthesis and Hydrolysis Activities</p>	<p>2005/ 2006</p>	<p>Revisión</p>	<p>CD38</p>	<p>Descripción de la molécula y sus principales propiedades como enzima y receptor</p>
<p>CD38 in Neurodegeneration and Neuroinflammation</p>		<p>Revisión</p>	<p>Neurología</p>	<p>CD38 se expresa fuertemente en las células cerebrales</p> <p>la expresión de CD38 aumenta como consecuencia del envejecimiento, que por lo demás es el riesgo principal asociado con las enfermedades neurodegenerativas,</p>
<p>The Multi-faceted Ecto-enzyme CD38: Roles in Immunomodulation, Cancer, Aging, and Metabolic Diseases</p>	<p>2019</p>	<p>Revisión</p>	<p>Envejecimiento</p>	<p>Descripción detallada de la molécula CD38 y algunos funcionamientos en envejecimiento</p> <p>papel de CD38 como una ectoenzima capaz de modular la</p>

The Multi-faceted Ecto-enzyme CD38: Roles in Immunomodulation, Cancer, Aging, and Metabolic Diseases				disponibilidad extracelular de precursores de NAD +  papel de CD38 en la homeostasis de nucleótidos de nicotinamida con especial énfasis en el papel de CD38 como inmunomodulador y diana farmacológica.
CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity	2020	Revisión	Artritis  Lupus  Enfermedades intestinales  Esclerosis	Descripción de CD38 en varios mecanismos inmunes e inflamación
CD38 is a putative functional marker for side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell lines	2016	Experimental	Nasofaríngeo	En este artículo se relaciona CD38 como enzima donde se ha encontrado una reducción del miARN CD38 y una sobreexpresión de ARNm CD38
CD38 affects the biological behavior and energy metabolism of nasopharyngeal carcinoma cells		Experimental	Nasofaríngeo	CD38 inhibía la senescencia celular y promovía la metástasis celular
Cluster of Differentiation 38 (CD38) Mediates Bile Acid-induced Acinar Cell Injury and Pancreatitis	2013	Experimental	Páncreas	No queda claro la participación de CD38 como ectoenzima

through Cyclic ADP-ribose and Intracellular Calcium Release				
Prognostic Values of CD38+CD101+PD1+CD8+ T Cells in Pancreatic Cancer	2019	Experimental	Páncreas	CD38 se podría usar como un biomarcador más útil para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de páncreas
CD38 knockout suppresses tumorigenesis in mice and clonogenic growth of human lung cancer cells	2018	Experimental	Pulmón	Contribuye a la progresión del cáncer. Realizaron un examen completo de las transcripciones de CD38 y la expresión de proteínas en el cáncer de pulmón humano la sobreexpresión de CD38 puede ser un factor en la predicción del pronóstico del cáncer de pulmón.
CD38 as a PET Imaging Target in Lung Cancer	2017	Experimental	Pulmón	Lo utilizan como valor pronóstico.  Desarrollaron un trazador PET basado en daratumumab para rastrear la expresión de CD38. Por lo tanto, este agente tiene potencial para generar imágenes de CD38 en otras neoplasias malignas y ayudar en la estratificación del paciente y elucidar la biodistribución de CD38
Loss of CD38 correlates with	2009	Revisión	Próstata	Habla de cómo actúa cd38 en las diferentes

simultaneous up-regulation of human leukocyte antigen-DR in benign prostatic glands, but not in fetal or androgen-ablated glands, and is strongly related to gland atrophy				etapas de la vida del hombre
CD38 is methylated in prostate cancer and regulates extracellular NAD+	2018	Experimental	Próstata	Cáncer de próstata humano puede iniciarse después de la expresión del oncogén en células lumbinales similares a progenitoras marcadas por una baja expresión de la enzima CD38 que consume NAD <sup>+</sup>
The Physiological Effects of CD38 in Prostate Cancer:  A multifunctional NAD'ase capable of regulating cell metabolism, gene expression, and therapeutic response	2018	Revisión	Próstata	La expresión de CD38 esta correlacionada de manera inversa en el progreso del cáncer de próstata
Low CD38 Identifies Progenitor-like Inflammation-Associated Luminal Cells that Can Initiate Human Prostate Cancer and Predict Poor Outcome	2016	Experimental	Próstata	La baja expresión de CD38 identifica un subconjunto de células lumbinales de tipo progenitor en la próstata humana
Boolean analysis identifies CD38 as a biomarker of aggressive	2018	Experimental	Próstata	Encontraron que la pérdida de expresión de la proteína CD38 como

localized prostate cancer				un biomarcador pronóstico que se correlaciona con varias características del cáncer de próstata agresivo, incluida la etapa avanzada
Expression of CD38 on Macrophages Predicts Improved Prognosis in Hepatocellular Carcinoma	2019	Experimental	Hígado	La asociación positiva identificada entre la densidad de macrófagos CD38 <sup>+</sup> y el pronóstico puede tener implicaciones para el trabajo de diagnóstico de rutina en carcinoma hepático
Signaling Properties of CD38 in the Mouse Immune System: Enzyme-dependent and -independent Roles in Immunity.	2006	Revisión	CD38	Descripción sobre la glicoproteína CD38
Immunohistochemical scoring of CD38 in the tumor microenvironment predicts responsiveness to anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma.	2020	Experimental	Hígado	Una alta proporción de células CD38 <sup>+</sup> , determinada por IHC, predice la respuesta a ICB y se asocia con mPFS y OS superiores en carcinoma hepático avanzado
Expression of CD38 on Macrophages Predicts Improved Prognosis in	2019	Experimental	Hígado	La asociación positiva identificada entre la densidad de macrófagos CD38 <sup>+</sup> y el



Hepatocellular Carcinoma				pronóstico puede tener implicaciones para el trabajo de diagnóstico de rutina.
<p>CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD + and NMN levels.</p> <p>CD38 induces differentiation of immature transitional 2 B lymphocytes in the spleen.</p> <p>CD38 induces apoptosis of a murine pro-B leukemic cell line by a tyrosine kinase-dependent but ADP-ribosyl cyclase- and NAD glycohydrolase-independent mechanism.</p>	2020/ 2008/ 2006	Revisión	CD38	Descripción de la molécula como receptor
<p>Kar A, Mehrotra S, Chatterjee S. CD38: T Cell Immuno-Metabolic Modulator</p> <p>CD38: A NAADP degrading enzyme.</p> <p><i>Cold Spring Harb Perspect Biol</i></p> <p>Cyclic ADP-ribose and Nicotinic Acid Adenine Dinucleotide Phosphate (NAADP) as</p>	2020/ 2019/ 2011/ 2012/ 2010	Revisión	CD38	Descripción de CD38 y su actividad enzimática

<p>Messengers for Calcium Mobilization.</p> <p>Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II regulates IL-10 production by human T lymphocytes: A distinct target in the calcium dependent pathway.</p> <p>NAD<sup>+</sup> Levels Control Ca<sup>2+</sup> Store Replenishment and Mitogen-induced Increase of Cytosolic Ca<sup>2+</sup> by Cyclic ADP-ribose-dependent TRPM2 Channel Gating in Human T Lymphocytes.</p> <p>CD38 Inhibits Prostate Cancer Metabolism and Proliferation by Reducing Cellular NAD<sup>+</sup> Pools.</p> <p>Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate-mediated calcium signalling in effector T cells regulates autoimmunity of the central nervous system.</p> <p>NAADP Activates Two-Pore Channels on T Cell Cytolytic Granules to Stimulate Exocytosis and Killing.</p>				
--	--	--	--	--

<p>The Pharmacology of CD38/NADase: An emerging target for cancer and aging diseases.</p> <p>The Multi-faceted Ecto-enzyme CD38: Roles in Immunomodulation, Cancer, Aging, and Metabolic Diseases.</p> <p>CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity.</p>	<p>2018/ 2019/ 2020</p>	<p>Revisión / Experimental</p>	<p>CD38</p>	<p>En estos artículos da un poco más de conocimiento de la participación de CD38 en tumores no hematopoyéticos y da la pauta para comenzar la descripción de cada cáncer seleccionado y el papel de que juega CD38</p>
<p>CD38 in cancer-associated fibroblasts promotes pro-tumoral activity.</p>	<p>2020</p>	<p>Experimental</p>	<p>Fibroblastos asociados a cáncer</p>	<p>CD38 es un regulador pro-tumorigénico ya que, en las células de melanoma deficientes en CD38, el tamaño del tumor es menor. Sin embargo, al aumentar la expresión de CD38 en la misma línea celular, se promueve la migración, la angiogénesis y la invasión, ya que CD38 regula positivamente la expresión de VEGF, FGF-2, CXCL-12, MMP-9 y HGF</p>
<p>Stromal CD38 regulates outgrowth of primary melanoma and generation of spontaneous metastasis.</p>	<p>2018</p>	<p>Experimental</p>	<p>Fibroblastos asociados a cáncer</p>	<p>La pérdida de CD38 aumenta la muerte celular de las células cancerosas, disminuye la metástasis e inhibe el crecimiento tumoral. Así que CD38 lo convierte</p>

Stromal CD38 regulates outgrowth of primary melanoma and generation of spontaneous metastasis.				en un objetivo atractivo para reducir el crecimiento tumoral
CD38 deficiency in the tumor microenvironment attenuates glioma progression and modulates features of tumor-associated microglia/macrophages.	2012	Experimental	Glioma	CD38 tienen una expansión de glioma reducida y una vida útil prolongada en comparación con los ratones de tipo salvaje con glioma.
Inhibition of glioma progression by a newly discovered CD38 inhibitor.	2015	Experimental	Glioma	Un mecanismo adicional por el cual la expresión de CD38 en el MT, quizás mediante el reclutamiento o la supervivencia de macrófagos promotores de tumores, promueve el crecimiento tumoral.
CD38-Expressing Myeloid-Derived Suppressor Cells Promote Tumor Growth in a Murine Model of Esophageal Cancer	2015	Experimental	Esófago	CD38 se sobreexpresa en las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), así mismo en estas células se acumulan factores secretados derivados de tumores, entre ellos IL-6, IGFBP3 y CXCL16
Immune profile and immunosurveillance in treatment-naive and neoadjuvantly treated esophageal adenocarcinoma.		Experimental	Esófago	Los tumores de adenocarcinoma de esófago derivados de pacientes, CD38 se sobreexpresa de forma dominante en los tumores de esófago primarios y representa un mecanismo conocido

				de resistencia al bloqueo de PD-1 / PD-L1
<p>Case of extramedullary plasmacytoma of the epipharynx pathological diagnosis using multiple supplementary methods.</p> <p>Unusual coexistence of extramedullary plasmacytoma and nasopharyngeal carcinoma in nasopharynx.</p>	1995/2015	Revisión / Experimental	Nasofaríngeo	El plasmocitoma extramedular de la epifaringe donde levemente pero también se expresa CD38
CD38 is highly expressed and affects the PI3K/Akt signaling pathway in cervical cancer	2014	Experimental	Cuello uterino	La proteína CD38 y la expresión de ARN son más altas en el tejido cervical canceroso que en el tejido normal
CD38 enhances the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells by affecting the mitochondria functions.	2017	Experimental	Cuello uterino	La apoptosis mitocondrial a través de la falta de reservas de calcio intracelular con sobreexpresión de CD38 y la regulación a la baja de la señalización de p53
<p>Expression of CD38 on Macrophages Predicts Improved Prognosis in Hepatocellular Carcinoma.</p> <p>Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression</p>	2019/2017	Experimental	Hígado	En el carcinoma hepatocelular, los infiltrados de macrófagos y los linfocitos T expresan CD38 en niveles elevados, por lo que los autores proponen el uso de CD38 como marcador de cáncer

## **13.5 LOGÍSTICA**

### **13.5.1 RECURSOS HUMANOS**

- Directores del proyecto: **D.C. Jorge Alejandro Cebada Ruiz y D.C. Héctor Romero Ramírez**

- Alumna de maestría: **Susana Guadalupe Barrientos Robledo** que realizará el proyecto.

- Colaboradores: **Dr. Juan Carlos Rodríguez Alba** Unidad de Citometría de Flujo, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México, **Dra. Shantal Lizbeth Baltierra Uribe** Departamento de Microbiología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.

### **13.5.2 RECURSOS MATERIALES**

- Material bibliográfico recopilado.

### **13.5.3 RECURSOS FINANCIEROS**

- Recursos de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y del departamento de Biomedicina Molecular del CINVESTAV.

## 13.5.4 REGISTRO DE PROTOCOLO



Oficio No SIEP / C.I. / 065 / 2020

Asunto: Constancia de Registro

D.C. MARÍA ALICIA DÍAZ Y OREA.  
D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ.  
D.C. HECTOR ROMERO RAMÍREZ.  
SUSANA GUADALUPE BARRIENTOS ROBLEDO.

**PRESENTES:**

El Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la B.U.A.P., a través de la Secretaría de Investigación y Estudios de Posgrado hace **C O N S T A R** que el Proyecto de Investigación presentado en autoría Colectiva por:

- SUSANA GUADALUPE BARRIENTOS ROBLEDO.
- D.C. MARÍA ALICIA DÍAZ Y OREA.
- D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ.
- D.C. HECTOR ROMERO RAMÍREZ.

Titolado:

**"EXPRESIÓN DE CD38 Y GRADO DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA"**

Ha sido registrado en esta Secretaría con los siguientes datos:

Fecha de registro: 12 de marzo de 2020.

Número de Libro: 2

Número de Hoja: 133

Número de Registro: 816

Vigencia: Inicio 12 de marzo Termina 17 de diciembre de 2021

**A T E N T A M E N T E**

**"PENSAR BIEN, PARA VIVIR MEJOR"**

H. PUEBLA DE Z., A 12 DE MARZO DE 2020.

M.C. JOSÉ LUIS GANDARA RAMÍREZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

D.C. JORGE ALEJANDRO CEBADA RUIZ  
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
c.c.p. archivo  
c.c.p. minutarario  
DC\*ETR\*etr



### 13.5.5 ENVÍO Y RESPUESTA DEL ARTÍCULO

Biomarkers in Medicine



#### **CD38 a biomarker and therapeutic target in non-hematopoietic tumors**

Journal:	<i>Biomarkers in Medicine</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Review
Keywords:	CD38, non-hematopoietic cancer, Immunotherapy, tumor cells, cell invasion, angiogenesis

SCHOLARONE™  
Manuscripts



Your manuscript entitled "CD38 a biomarker and therapeutic target in non-hematopoietic tumors" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for potential publication in Biomarkers in Medicine.

Your manuscript ID is BMM-2021-0575.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/fm-bmm> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/fm-bmm>.

Finally, please note that you are free to upload the first draft of your article to a preprint server. When doing so, please include that the article has been submitted to Biomarkers in Medicine. If you have any questions regarding this, please get in touch.

Thank you for submitting your manuscript to Biomarkers in Medicine.

Sincerely,

Biomarkers in Medicine Editorial Office

future science group

Unitec House, 2 Albert Place, London, N3 1QB, UK

+44 (0)20 8371 6090

## 14. BIBLIOGRAFÍAS

1. Societies I. / I nmnlolol antigens defined on human leukocyte populations \*. 1984;62:809–11.
2. Orciani M, Trubiani O, Guarnieri S, Ferrero E, Di Primio R. CD38 is constitutively expressed in the nucleus of human hematopoietic cells. *J Cell Biochem.* 2008;105(3):905–12.
3. Morandi F, Airoidi I, Marimpietri D, Bracci C, Faini AC, Gramignoli R. CD38, a Receptor with Multifunctional Activities: From Modulatory Functions on Regulatory Cell Subsets and Extracellular Vesicles, to a Target for Therapeutic Strategies. *Cells.* 2019;8(12):1527.
4. Vences-Catalán F, Santos-Argumedo L. CD38 through the life of a murine B lymphocyte. *IUBMB Life.* 2011;63(10):840–6.
5. Khoo KM, Chang CF. Characterization and localization of CD38 in the vertebrate eye. *Brain Res.* 1999;821(1):17–25.
6. Mizuguchi M, Otsuka N, Sato M, Ishii Y, Kon S ichiro, Yamada M, et al. Neuronal localization of CD38 antigen in the human brain. *Brain Res.* 1995;697(1–2):235–40.
7. Quarona V, Zaccarello G, Chillemi A, Brunetti E, Singh VK, Ferrero E, et al. CD38 and CD157: A long journey from activation markers to multifunctional molecules. *Cytom Part B - Clin Cytom.* 2013;84(4):207–17.
8. Hogan KA, Chini CCS, Chini EN. The Multi-faceted Ecto-enzyme CD38 : Roles in Immunomodulation , Cancer , Aging , and Metabolic Diseases. 2019;10(May):1–12.
9. Chini CCS, Hogan KA, Warner GM, Thais R, Tchkonja T, Kirkland J, et al. The NADase CD38 is induced by factors secreted from senescent cells providing a potential link between senescence and age-related cellular NAD<sup>+</sup> decline. 2019;

10. Ge Y, Long Y, Xiao S, Liang LIN, He Z. CD38 affects the biological behavior and energy metabolism of nasopharyngeal carcinoma cells. 2019;585–99.
11. Juan Y, Jie W, Wang X, Zhang L, Cheung H. Biochimica et Biophysica Acta Determinants of the membrane orientation of a calcium signaling enzyme CD38 ☆. BBA - Mol Cell Res [Internet]. 2015;1853(9):2095–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.10.028>
12. Provencio M. Biomarcadores moleculares y genómica en los linfomas. 1981;1–14.
13. Chini E. CD38 as a Regulator of Cellular NAD: A Novel Potential Pharmacological Target for Metabolic Conditions. Curr Pharm Des. 2009;15(1):57–63.
14. Howard M, Grimaldi JC, Bazan JF, Lund FE, Santos-argumedo L, Parkhouse RME, et al. Formation and Hydrolysis of Cyclic ADP-Ribose Catalyzed by Lymphocyte Antigen CD38. 1991;20(Table 1):2–5.
15. Jiang W, Espinosa E, Facility CC. HIV disease progression: Overexpression of the ectoenzyme CD38 as a contributory factor. 2020;41(Mx):1–20.
16. Aarhus R, Graeff RM, Dickey DM, Walseth TF, Lee HC. ADP-ribosyl cyclase and CD38 catalyze the synthesis of a calcium-mobilizing metabolite from NADP. J Biol Chem. 1995;270(51):30327–33.
17. Pearce EL. Metabolism in T cell activation and differentiation. Curr Opin Immunol [Internet]. 2010;22(3):314–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.01.018>
18. Malavasi F, Funaro A, Alessio M, Demonte LB, Ausiello CM, Dianzani U, et al. CD38: A multi-lineage cell activation molecule with a split personality. 1992;73–80.
19. Deaglio S, Mallone R, Baj G, Arnulfo A, Surico N, Dianzani U, et al. CD38 / CD3 1 , a Receptor / Ligand System Ruling Adhesion and Signaling in.

2000;75:99–120.

20. Stewart BW. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2014;
21. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer. 2006;6(5):392–401.
22. Marsh T, Pietras K, McAllister SS. Fibroblasts as architects of cancer pathogenesis. Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet]. 2013;1832(7):1070–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.10.013>
23. Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. Br J Cancer. 2008;99(9):1375–9.
24. Erez N, Truitt M, Olson P, Hanahan D. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF- $\kappa$ B-Dependent Manner. Cancer Cell [Internet]. 2010;17(2):135–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.041>
25. Tan W, Zhang W, Strasner A, Grivennikov S, Cheng JQ, Hoffman RM, et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling. Nature [Internet]. 2011;470(7335):548–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09707>
26. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature. 2007;449(7162):557–63.
27. Orimo A, Gupta PB, SgROI DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. Cell. 2005;121(3):335–48.

28. Fukumura D, Xavier R, Sugiura T, Chen Y, Park EC, Lu N, et al. Tumor induction of VEGF promoter activity in stromal cells. *Cell*. 1998;94(6):715–25.
29. Chowdhury R, Webber JP, Gurney M, Mason MD, Tabi Z, Clayton A. Cancer exosomes trigger mesenchymal stem cell differentiation into pro-angiogenic and pro-invasive myofibroblasts. *Oncotarget*. 2015;6(2):715–31.
30. Dr. Giulio Metro, la Dra. Svetlana DGP). ¿Qué es el glioma? :37. Available from: [www.anticancerfund.org](http://www.anticancerfund.org)[www.esmo.org](http://www.esmo.org)
31. De JE, De MAC, Pérez GCF. Cáncer de esófago: particularidades anatómicas , estadificación y técnicas de imagen. 2016;58(5):352–65.
32. Sav L. Revisión bibliográfica. 2019;(1):117–27.
33. Prevenci DE, Salud DELA. Programa de Acción: Cáncer de Próstata. 2006. 54 p.
34. Carla D, Velasco RM, De C. Cáncer de pulmón. 2009;33–45.
35. Santamarina, Mario; Atlagich, Luz; Baltazar, Alberto; Volpacchio ME, Roberto. Estadificación del cáncer de pulmón no células pequeñas . Estado del arte. 2007;
36. Colá SN, S. Fisiopatología , diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el cáncer de páncreas. 2005;28(Supl 2):33–8.
37. Castells A, Fondevila C, Sans M, Navarro S, Ferna L. Prognostic Factors in Nonresectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Rationale to Design Therapeutic Trials. 1999;94(5).
38. Spano J, Busson P, Atlan D, Bourhis J, Pignon J. Nasopharyngeal carcinomas : an update. 2003;39:2121–35.
39. Scott RS. ScienceDirect Epstein – Barr virus: a master epigenetic manipulator. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2017;26:74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2017.07.017>

40. Zhou Y, Zeng Z, Zhang W, Xiong W, Li X, Zhang B, et al. Identification of candidate molecular markers of nasopharyngeal carcinoma by microarray analysis of subtracted cDNA libraries constructed by suppression subtractive hybridization. 2004;561–71.
41. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(Supplement 4):iv72–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx220>
42. Alam N, Robotin M, Baker D. Epidemiology of primary liver cancer. *Cancer Forum*. 2009;33(2):88–92.
43. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2017;34(2):153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2016.12.011>
44. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* [Internet]. 2015;6736(15):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
45. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321–30.
46. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? *BMC Med* [Internet]. 2016;14(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0623-5>
47. Baruch B Ben, Blacher E, Mantsur E, Schwartz H, Vaknine H, Erez N, et al. Stromal CD38 regulates outgrowth of primary melanoma and generation of spontaneous metastasis. *Oncotarget*. 2018;9(61):31797–811.
48. Ben Baruch B, Mantsur E, Franco-Barraza J, Blacher E, Cukierman E, Stein R. CD38 in cancer-associated fibroblasts promotes pro-tumoral activity. *Lab Investig* [Internet]. 2020;100(12):1517–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41374-020-0458-8>

49. Zhou L, Yang K, Andl T, Randall Wickett R, Zhang Y. Perspective of targeting cancer-associated fibroblasts in melanoma. *J Cancer*. 2015;6(8):717–26.
50. Newman AC, Nakatsu MN, Chou W, Gershon PD, Hughes CCW. The requirement for fibroblasts in angiogenesis: Fibroblast-derived matrix proteins are essential for endothelial cell lumen formation. *Mol Biol Cell*. 2011;22(20):3791–800.
51. Chen PY, Wu CYJ, Fang JH, Chen HC, Feng LY, Huang CY, et al. Functional Change of Effector Tumor-Infiltrating CCR5+CD38+HLA-DR+CD8+ T Cells in Glioma Microenvironment. *Front Immunol*. 2019;10(October):1–14.
52. Deaglio S, Vaisitti T, Aydin S, Ferrero E, Malavasi F. In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;108(4):1135–44.
53. Wong SW, Comenzo RL. CD38 monoclonal antibody therapies for multiple myeloma. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk [Internet]*. 2015;15(11):635–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2015.07.642>
54. Karan-Djurasevic T, Palibrk V, Zukic B, Spasovski V, Glumac I, Colovic M, et al. Expression of Bcl2L12 in chronic lymphocytic leukemia patients: Association with clinical and molecular prognostic markers. *Med Oncol*. 2013;30(1).
55. Hua S, Lécuroux C, Sáez-Ciri3n A, Pancino G, Girault I, Versmisse P, et al. Potential role for HIV-specific CD38-/HLA-DR+ CD8+ T cells in viral suppression and cytotoxicity in HIV controllers. *PLoS One*. 2014;9(7):2–11.
56. Pandha HA, Middleton GW. Elevated myeloid-derived suppressor cells in pancreatic , esophageal and gastric cancer are an independent prognostic factor and are associated with significant elevation of the Th2 cytokine interleukin-13. 2011;1419–30.

57. Karakasheva TA, Waldron TJ, Eruslanov E, Kim SB, Lee JS, O'Brien S, et al. CD38-expressing myeloid-derived suppressor cells promote tumor growth in a murine model of esophageal cancer. *Cancer Res.* 2015;75(19):4074–85.
58. Chmielewski JP. The Physiological Effects of CD38 in Prostate Cancer: A Multifunctional NAD'ase Capable of Regulating Cell Metabolism, Gene Expression, and Therapeutic Response [Internet]. ProQuest Dissertations and Theses. Wake Forest University; 2018. Available from: <http://ezproxy.library.usyd.edu.au/login?url=https://search.proquest.com/docview/2050816477?accountid=14757>
59. Sahoo D, Wei W, Auman H, Hurtado-Coll A, Carroll PR, Fazli L, et al. Boolean analysis identifies CD38 as a biomarker of aggressive localized prostate cancer. *Oncotarget.* 2018;9(5):6550–61.
60. Bu X, Kato J, Hong JA, Merino MJ, Schrupp DS, Lund FE, et al. CD38 knockout suppresses tumorigenesis in mice and clonogenic growth of human lung cancer cells. *Carcinogenesis.* 2018;39(2):242–51.
61. Orabi AI, Muili KA, Javed TA, Jin S, Jayaraman T, Lund FE, et al. Cluster of Differentiation 38 ( CD38 ) Mediates Bile Acid- induced Acinar Cell Injury and Pancreatitis through Cyclic ADP-ribose and Intracellular Calcium Release \*. *2013;288(38):27128–37.*
62. Liao S, Xiao S, Zhu G, Zheng D, He J, Pei Z, et al. CD38 is highly expressed and affects the PI3K/Akt signaling pathway in cervical cancer. *Oncol Rep.* 2014;32(6):2703–9.
63. Albeniz I, Demir-coşkun Ö, Türker-şener L, Baş A, Asoğlu O, Nurten R. CD38 expression as response of hematopoietic system to cancer. *2011;659–64.*
64. Jochems C, Schlom J. *Experimental Biology and Medicine and immunity Minireview between conventional cancer therapy and immunity.* 2011;
65. Schneider C, Teufel A, Yevsa T, Staib F, Hohmeyer A, Walenda G, et al.



Adaptive immunity suppresses formation and progression of diethylnitrosamine-induced liver cancer. 2012;1733–43.

66. Balkwill F, Montfort A, Capasso M. B regulatory cells in cancer. Trends Immunol [Internet]. 2012;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2012.10.007>
67. Shao Y, Lo CM, Ling CC, Liu XB, Ng KT, Chi A, et al. Regulatory B cells accelerate hepatocellular carcinoma progression via CD40 / CD154 signaling pathway. Cancer Lett [Internet]. 2014;355(2):264–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2014.09.026>
68. Kaminski DA, Wei C, Qian Y, Rosenberg AF, Sanz I, Box PO. Advances in human B cell phenotypic profiling. 2012;3(October):1–16.
69. Garnelo M, Tan A, Her Z, Yeong J, Lim CJ, Chen J, et al. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma. 2017;342–51.
70. Lam JH, Ng HHM, Lim CJ, Sim XN, Malavasi F, Li H, et al. Expression of CD38 on Macrophages Predicts Improved Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. Front Immunol. 2019;10(September):1–10.
71. Boini KM, Xia M, Xiong J, Li C, Payne LP, Li PL. Implication of CD38 gene in podocyte epithelial-to-mesenchymal transition and glomerular sclerosis. J Cell Mol Med. 2012;16(8):1674–85.
72. Calabretta E, Carlo-stella C. The Many Facets of CD38 in Lymphoma: From Tumor–Microenvironment Cell Interactions to Acquired Resistance to Immunotherapy. 2020;
73. Wo YJ, Shin A, Gan P, Lim X, Shu I, Tay Y, et al. The Roles of CD38 and CD157 in the Solid Tumor Microenvironment and Cancer Immunotherapy. Cells. 2019;9(1):26.
74. Moreno-García ME, López-Bojórques LN, Zentella A, Humphries LA,

- Rawlings DJ, Santos-Argumedo L. CD38 Signaling Regulates B Lymphocyte Activation via a Phospholipase C (PLC)- $\gamma$ 2-Independent, Protein Kinase C, Phosphatidylcholine-PLC, and Phospholipase D-Dependent Signaling Cascade. *J Immunol.* 2005;174(5):2687–95.
75. Graeff R, Liu Q, Kriksunov IA, Hao Q, Hon CL. Acidic residues at the active sites of CD38 and ADP-ribosylt cyclase determine nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) synthesis and hydrolysis activities. *J Biol Chem* [Internet]. 2006;281(39):28951–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M604370200>
76. Deshpande DA, Guedes AGP, Graeff R, Dogan S, Subramanian S, Walseth TF, et al. CD38/cADPR Signaling Pathway in Airway Disease: Regulatory Mechanisms. *Mediators Inflamm.* 2018;2018.
77. Domínguez-Pantoja M, López-Herrera G, Romero-Ramírez H, Santos-Argumedo L, Chávez-Rueda AK, Hernández-Cueto, et al. CD38 protein deficiency induces autoimmune characteristics and its activation enhances IL-10 production by regulatory B cells. *Scand J Immunol.* 2018;87(6):1–11.
78. Atlas THP. CD38 protein expression summary.
79. Lee S, Paudel O, Jiang Y, Yang XR, Sham JSK. CD38 mediates angiotensin II-induced intracellular Ca<sup>2+</sup> release in rat pulmonary arterial smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2015;52(3):332–41.
80. Kar A, Mehrotra S, Chatterjee S. CD38: T Cell Immuno-Metabolic Modulator. *Cells.* 2020;9(7):1–20.
81. Schmid F, Bruhn S, Weber K, Mittrücker HW, Guse AH. CD38: A NAADP degrading enzyme. *FEBS Lett* [Internet]. 2011;585(22):3544–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2011.10.017>
82. Galione A. NAADP receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(11).
83. Lee HC. Cyclic ADP-ribose and nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate

- (NAADP) as messengers for calcium mobilization. *J Biol Chem* [Internet]. 2012;287(38):31633–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R112.349464>
84. Boubali S, Liopeta K, Virgilio L, Thyphronitis G, Mavrothalassitis G, Dimitracopoulos G, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II regulates IL-10 production by human T lymphocytes: A distinct target in the calcium dependent pathway. *Mol Immunol* [Internet]. 2012;52(2):51–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2012.04.008>
85. Magnone M, Bauer I, Poggi A, Mannino E, Sturla L, Brini M, et al. NAD<sup>+</sup> levels control Ca<sup>2+</sup> store replenishment and mitogen-induced increase of cytosolic Ca<sup>2+</sup> by cyclic ADP-ribose-dependent TRPM2 channel gating in human T lymphocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 2012;287(25):21067–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.324269>
86. Chmielewski JP, Bowlby SC, Wheeler FB, Shi L, Sui G, Davis AL, et al. CD38 inhibits prostate cancer metabolism and proliferation by reducing cellular NAD<sup>+</sup> pools. *Mol Cancer Res*. 2018;16(11):1687–700.
87. Cordiglieri C, Odoardi F, Zhang B, Nebel M, Kawakami N, Klinkert WEF, et al. Nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate-mediated calcium signalling in effector T cells regulates autoimmunity of the central nervous system. *Brain*. 2010;133(7):1930–43.
88. Davis LC, Morgan AJ, Chen JL, Snead CM, Bloor-Young D, Shenderov E, et al. NAADP Activates two-pore channels on t cell cytolytic granules to stimulate exocytosis and killing. *Curr Biol* [Internet]. 2012;22(24):2331–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2012.10.035>
89. Chini CCS, Peclat TR, Warner GM, Kashyap S, Espindola-Netto JM, de Oliveira GC, et al. CD38 ecto-enzyme in immune cells is induced during aging and regulates NAD<sup>+</sup> and NMN levels. *Nat Metab* [Internet]. 2020;2(11):1284–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42255-020-00298-z>

90. Deaglio S, Mallone R, Baj G, Donati D, Giraud G, Corno F, et al. Human CD38 and its ligand CD31 define a unique lamina propria T lymphocyte signaling pathway . *FASEB J.* 2001;15(3):580–2.
91. Deaglio S, Morra M, Mallone R, Ausiello CM, Prager E, Garbarino G, et al. Human CD38 (ADP-ribosyl cyclase) is a counter-receptor of CD31, an Ig superfamily member. *J Immunol.* 1998;160(1):395–402.
92. Malavasi F, Deaglio S, Funaro ADA, Ferrero E, Horenstein AL, Ortolan E, et al. Evolution and Function of the ADP Ribosyl Cyclase / CD38 Gene Family in Physiology and Pathology. 2008;841–86.
93. Tassi E, Grazia G, Vegetti C, Bersani I, Bertolini G, Molla A, et al. Early Effector T Lymphocytes Coexpress Multiple Inhibitory Receptors in Primary Non–Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 2017 Feb;77(4):851–61.
94. Ausiello CM, Urbani F, la Sala A, Funaro A, Malavasi F. CD38 ligation induces discrete cytokine mRNA expression in human cultured lymphocytes. *Eur J Immunol.* 1995;25(5):1477–80.
95. Etich J, Bergmeier V, Frie C, Kreft S, Bengestrate L, Eming S, et al. PECAM1+/Sca1+/CD38+ Vascular Cells Transform into Myofibroblast-Like Cells in Skin Wound Repair. *PLoS One.* 2013;8(1).
96. Konen JM, Fradette JJ, Gibbons DL. The Good, the Bad and the Unknown of CD38 in the Metabolic Microenvironment and Immune Cell Functionality of Solid Tumors. *Cells.* 2019;9(1).
97. Chini EN, Chini CCS, Espindola Netto JM, de Oliveira GC, van Schooten W. The Pharmacology of CD38/NADase: An Emerging Target in Cancer and Diseases of Aging. *Trends Pharmacol Sci [Internet].* 2018;39(4):424–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.001>
98. Piedra-quintero ZL, Wilson Z. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. 2020;11(November):3–6.

99. Levy A, Mayo L, Blacher E, Vaknine H, Lund FE, Stein R. CD38 deficiency in the tumor microenvironment attenuates glioma progression. *Glia* [Internet]. 2011;59(8):S96. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70626695%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/glia.21210%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=08941491&id=doi:10.1002%252Fglia.21210&atitle=CD38+deficiency+in+the+tumor+micro>
100. Blacher E, Baruch B Ben, Levy A, Geva N, Green KD, Garneau-Tsodikova S, et al. Inhibition of glioma progression by a newly discovered CD38 inhibitor. *Int J Cancer*. 2015;136(6):1422–33.
101. Wagener-Rydzek S, Schoemmel M, Kraemer M, Bruns C, Schroeder W, Zander T, et al. Immune profile and immunosurveillance in treatment-naive and neoadjuvantly treated esophageal adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2020;69(4):523–33. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02475-w>
102. Zheng D, Liao S, Zhu G, Luo G, Xiao S, He J, et al. CD38 is a putative functional marker for side population cells in human nasopharyngeal carcinoma cell lines. *Mol Carcinog*. 2016;55(3):300–11.
103. Chang YL, Chen PY, Hung SH. Extramedullary plasmacytoma of the nasopharynx: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*. 2014;7(2):458–60.
104. Du R chang, Li H nan, Huang W, Tian X ying, Li Z. Unusual coexistence of extramedullary plasmacytoma and nasopharyngeal carcinoma in nasopharynx. *Diagn Pathol* [Internet]. 2015;10(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13000-015-0405-y>
105. Chen L, Diao L, Yang Y, Yi X, Rodriguez BL, Li Y, et al. CD38-Mediated Immunosuppression as a Mechanism of Tumor Cell Escape from PD-1 / PD-L1 Blockade. 2018;

106. Liao S, Xiao S, Chen H, Zhang M, Chen Z, Long Y, et al. CD38 enhances the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells by affecting the mitochondria functions. *Mol Carcinog*. 2017;56(10):2245–57.
107. Garnelo M, Tan A, Her Z, Yeong J, Lim CJ, Chen J, et al. Interaction between tumour-infiltrating B cells and T cells controls the progression of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2017;66(2):342–51.
108. Mottahedeh J, Haffner MC, Grogan TR, Hashimoto T, Crowell PD, Beltran H, et al. CD38 is methylated in prostate cancer and regulates extracellular NAD<sup>+</sup>. *Cancer Metab*. 2018;6(1):1–17.
109. Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, et al. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature* [Internet]. 2016;535(7613):551–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature18928>
110. Marlein CR, Piddock RE, Mistry JJ, Zaitseva L, Hellmich C, Horton RH, et al. CD38-driven mitochondrial trafficking promotes bioenergetic plasticity in multiple myeloma. *Cancer Res*. 2019;79(9):2285–97.
111. Liu X, Grogan TR, Hieronymus H, Hashimoto T, Mottahedeh J, Cheng D, et al. Low CD38 Identifies Progenitor-like Inflammation-Associated Luminal Cells that Can Initiate Human Prostate Cancer and Predict Poor Outcome. *Cell Rep* [Internet]. 2016;17(10):2596–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.11.010>
112. Davis K, Dunseth CD, Mott SL, Cramer-Morales KL, Miller AM, Ear PH, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase expression and clinical outcome of resected stage I/II pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2019;14(3):0–2.
113. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;99(3):179–84.
114. Liebelt BD, Finocchiaro G, Heimberger AB. Principles of immunotherapy. 1st

- ed. Vol. 134, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2016. 163–181 p.
115. Dhillon S. Isatuximab: First Approval. *Drugs*. 2020;80(9):905–12.
  116. McKeage K. Daratumumab: First Global Approval. *Drugs*. 2016;76(2):275–81.
  117. Shah NN, Singavi AK, Harrington A. Daratumumab in Primary Effusion Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379(7):689–90.
  118. Martin TG, Corzo K, Chiron M, Velde H van de, Abbadessa G, Campana F, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. *Cells*. 2019;8(12):1–26.
  119. Pillai RN, Ramalingam SS, Thayu M, Lorenzini P, Alvarez Arias DA, Moy C, et al. Daratumumab Plus Atezolizumab in Previously Treated Advanced or Metastatic NSCLC: Brief Report on a Randomized, Open-Label, Phase 1b/2 Study (LUC2001 JNJ-54767414). *JTO Clin Res Reports*. 2021;2(2):100104.
  120. Gaborit N, Lindzen M, Yarden Y. Emerging anti-cancer antibodies and combination therapies targeting HER3/ERBB3. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(3):576–92.
  121. Lancman G, Arinsburg S, Jhang J, Jay Cho H, Jagannath S, Madduri D, et al. Blood transfusion management for patients treated with anti-CD38 monoclonal antibodies. *Front Immunol*. 2018;9(NOV).
  122. Martinko AJ, Truillet C, Julien O, Diaz JE, Horlbeck MA, Whiteley G, et al. Targeting RAS-driven human cancer cells with antibodies to upregulated and essential cell-surface proteins. *Elife*. 2018;7.
  123. Steplewski Z, Thurin M, Kieber-Emmons T. Antibodies: At the Nexus of Antigens and Cancer Vaccines. *J Infect Dis*. 2015;212(Suppl 1):S59–66.