



1 9 3 3 - 2 0 0 8

**CEU 75**

*Universidad  
San Pablo*

Facultad de Medicina

## **Avances en oncología en la era genómica**

---

**Manuel Hidalgo Medina**

Director “Centro Integral Oncológico Clara Campal”

Profesor Agregado Facultad de Medicina

Universidad CEU San Pablo

Festividad de San Lucas

Octubre de 2008

*CEU Ediciones*

# **Avances en oncología en la era genómica**

---

**Manuel Hidalgo Medina**

Director “Centro Integral Oncológico Clara Campal”

Profesor Agregado Facultad de Medicina

Universidad CEU San Pablo

Festividad de San Lucas

Octubre de 2008

**Facultad de Medicina  
Universidad CEU San Pablo**

## Avances en oncología en la era genómica

No está permitida la reproducción total o parcial de este trabajo, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

Derechos reservados © 2008, por Manuel Hidalgo Medina

Derechos reservados © 2008, por Fundación Universitaria San Pablo-CEU

CEU Ediciones

Julián Romea, 18 - 28003 Madrid

<http://www.ceu.es>

Depósito legal: M-47939-2008

Compuesto e impreso en el Servicio de Publicaciones de la Fundación Universitaria San Pablo-CEU

## Introducción

El estudio de las enfermedades malignas ha sufrido importantes avances en los últimos años. El progresivo conocimiento de las alteraciones moleculares que causan el cáncer y aquellas que están implicadas en los procesos de proliferación celular, invasión y metástasis, ha permitido conocer en gran detalle la naturaleza íntima de estas enfermedades y ha abierto las puertas para unos mejores abordajes preventivos, diagnósticos y terapéuticos. En esta Lección, hablaremos de la importancia del cáncer en el momento actual, resumiremos brevemente el progreso en los conocimientos moleculares de los tumores, hablaremos de algunas aplicaciones prácticas de la revolución genómica en cuanto al tratamiento del cáncer y finalizaremos tratando de forma somera los retos y oportunidades que se abren para el futuro.

## Dimensiones del problema

El cáncer es un problema de gran importancia a nivel mundial debido a su gran incidencia y su enorme mortalidad. Si consideramos Europa, la prevalencia de pacientes con un diagnóstico de cáncer es alrededor de 8 millones de individuos y se diagnostican cada año aproximadamente 3 millones de cánceres; la mitad de los enfermos diagnosticados con esta enfermedad van a fallecer a consecuencia de las mismas. Las cifras son similares en Norte América, en Asia y en otros Continentes, si bien, los tumores específicos que ocurren en regiones distintas del planeta son diferentes. La gran incidencia y la gran mortalidad hacen que se trate de un fenómeno de enorme envergadura a nivel internacional.

Las cifras procedentes de Estados Unidos, dónde quizá existen las estadísticas más precisas, indican que el número de tumores estimados en el año 2008 en varones, está en torno a 750.000, siendo la estimación en mujeres en torno a 692.000 nuevos casos. Aproximadamente 224.000 varones fallecerán de esta enfermedad frente a 271.000 mujeres. El tumor más frecuente en varones es el carcinoma de próstata seguido del carcinoma de pulmón. El tumor más frecuente en mujeres es el carcinoma de mama seguido de carcinoma de pulmón. En ambos sexos el tumor más frecuente es el carcinoma de pulmón.[4]

La primera causa de muerte por cáncer en Estados Unidos en varones es el carcinoma de pulmón y de forma importante, en mujeres, en Estados Unidos es también en estos momentos el cáncer de pulmón, causando aproximadamente del 25 al 30% de las muertes por cáncer. Si nos centramos en la evolución de la mortalidad por cáncer en Estados Unidos en los últimos años, se observa que ha habido una disminución importante en la mortalidad por algunos tumores como por ejemplo en el carcinoma de pulmón, carcinoma de próstata y carcinoma colorrectal, mientras que otros tumores de enorme prevalencia como el cáncer de páncreas, las leucemias y el carcinoma hepato-celular, bien han permanecido iguales o con leve tendencia al aumento.

En mujeres ha habido una disminución importante de la mortalidad por cáncer de mama, y de mortalidad por carcinoma colorrectal, sin embargo en los últimos años se ha notado un incremento importante en la mortalidad debida al carcinoma de pulmón, y esto sin duda se asocia al incremento progresivo del hábito tabáquico, en mujeres, especialmente en edades jóvenes de la vida.

Las estadísticas en España disponibles del año 2005, indican que en varones, actualmente el cáncer representa la primera causa de mortalidad, siendo similar a Estados Unidos la primera causa de muerte en varones el carcinoma de pulmón, Sin embargo en mujeres, las enfermedades cardiovasculares parecen ser la primera causa de muerte y cuando distribuimos la causa de muerte por cáncer, llama la atención que lo más frecuente es el carcinoma colorrectal, el carcinoma de mama y que el carcinoma de pulmón a diferencia con Estados Unidos ocupa un nivel menos importante.

Se puede concluir, por tanto, del análisis de los datos de prevalencia, incidencia y mortalidad, que el cáncer representa un problema de enorme envergadura a nivel mundial y también en nuestro medio.

# Progreso del conocimiento molecular del cáncer

Durante los últimos años se han ido descifrando de forma progresiva los elementos moleculares que causan el cáncer y se ha ido conociendo de forma muy precisa, cuáles son las alteraciones más características de la célula tumoral. Como se puede observar en la Figura 1, la célula cancerígena se caracteriza por su insensibilidad a estímulos de inhibición de crecimiento, la capacidad de invadir tejidos y producir metástasis, tener una capacidad replicativa ilimitada, ser capaz de generar la formación y maduración de vasos sanguíneos que son necesarios para el crecimiento del tumor, evadir los estímulos apoptóticos y tener un crecimiento autónomo independiente de los estímulos y de las señales de crecimiento fisiológicos[1].

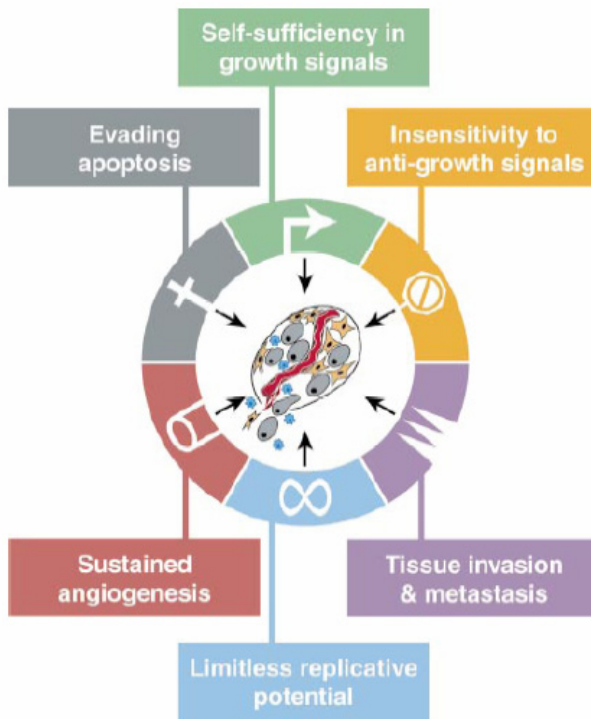


Figura 1. The hallmarks of cancer[1]

Hoy día se acepta que el cáncer es una enfermedad de los genes, y de hecho, toda la investigación en oncología en los últimos años, se puede resumir en una sola frase : “El Cáncer es una enfermedad genética” [5]

Se conocen 3 tipos de genes que están involucrados en el proceso tumoral:

1. **Oncogenes:** Son genes cuya activación confieren a la célula una ventaja replicativa.
2. **Genes supresores de tumores:** Tienen fisiológicamente un papel represor de la proliferación celular y que cuando se encuentran alterados, bien por mutaciones, deleciones, u otros mecanismos, permiten el crecimiento ilimitado y autosuficiente de la célula.
3. **Genes reparadores del DNA:** Su misión es reparar los daños que de forma constante ocurren en el DNA en los procesos de replicación celular y cuya alteración permite que estos daños se acumulen favoreciendo el desarrollo de procesos malignos.

Existen distintos oncogenes que se han ido conociendo de forma más precisa en los últimos años, ejemplos muy característicos son KRas, B-RAF, PI3K entre otros. Igualmente, se conocen un número importante de genes supresores de tumores, siendo los más relevantes p53 y PTEN.

El conocimiento detallado de los genes implicados en la causa del cáncer y en los mecanismos por los que estos genes operan y crean el fenotipo maligno, ha abierto importantes oportunidades desde el punto de vista terapéutico. Actualmente, existen un número importante de moléculas en desarrollo preclínico o desarrollo clínico, que están dirigidas frente a alguno de estos fenómenos moleculares característicos del cáncer. Entre ellas cabe destacar anticuerpos monoclonales frente a receptores de membrana y moléculas pequeñas inhibitoras de tirosinquinazas, como son los inhibidores del EGFR, los inhibidores de B-RAF, los inhibidores de MEK entre otras.

Algunos de estos nuevos agentes tienen como mecanismo de acción inhibir o modular las características que antes hemos comentado; son características del cáncer. Así nos encontramos con fármacos que inducen la apoptosis, fármacos que bloquean la migración e invasión celular, fármacos implicados en

la modulación de los procesos de depuración de proteínas a nivel intracelular, inhibidores de la remodelación de la cromatina, inhibidores del ciclo celular e inhibidores de la trasducción de señales y de la formación de vasos sanguíneos por señalar los mas importantes.

## Fármacos dirigidos frente al EGFR

En esta Lección, y para ilustrar alguno de los progresos y retos que nos encontramos en este campo, nos vamos a centrar de forma especial en fármacos dirigidos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este es un receptor de membrana, que se encuentra alterado en muchos tumores epiteliales, bien mediante sobre expresión o mediante mutaciones.

El receptor del EGFR es un miembro de la familia de los receptores HER. Tiene una estructura característica de receptor tirosinquinasa, con un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intercelular con actividad tirosinquinasa. La unión del ligando al dominio extracelular del receptor induce un proceso de homo o heterodimerización del receptor. Este cambio conformacional en la estructura terciaria del receptor produce una activación del dominio tirosinquinasa y la fosforilación del receptor. El receptor fosforilado funciona como mecanismo de anclaje a una serie de moléculas adaptadoras intracelulares cuyo proceso final va a ser la señalización al núcleo celular de la puesta en marcha de la maquinaria replicativa que va a llevar a la división y a la proliferación celular. Este receptor, se encuentra alterado como la mayoría de tumores epiteliales conocidos en humanos y ha sido aproximadamente 10 años una diana muy interesante para el desarrollo de moléculas terapéuticas [6].

Existen en la actualidad distintas estrategias para inhibir este receptor, siendo las que mayor han logrado el éxito en la clínica, y por tanto están disponibles para el tratamiento de los pacientes, los anticuerpos monoclonales frente al dominio extracelular del receptor y las moléculas pequeñas que inhiben el dominio intracelular tirosinquinasa compitiendo con la unión de la ATP. Los anticuerpos monoclonales, que tienen una estructura de inmunoglobulinas, se administran por vía intravenosa. Estas moléculas se unen al dominio extracelular del receptor y bloquean la unión del ligando al receptor. Este bloqueo, en algunos sistemas, también induce a la degradación del receptor. Es posible que estos anticuerpos también sean capaces de generar una respuesta inmunológica que va a favorecer



en cierta medida la erradicación del tumor por mecanismos inmunológicos antitumorales.

El segundo gran grupo de fármacos son las moléculas pequeñas dirigidas frente al dominio intracelular del receptor. Estas moléculas son de administración oral, tienen un peso molecular pequeño entre 400-600 kD, y se unen de forma específica y a veces irreversible al dominio intracelular del EGFR y bloquean su actividad tirosinquinasa. Como consecuencia se inhibe la fosforilación del receptor y por tanto su función. Estas moléculas no ejercen activación del sistema inmune pero se conoce que son muy activas frente a mutaciones en el dominio intracelular.

Existen actualmente 4 fármacos disponibles para el tratamiento de los pacientes, dos son moléculas pequeñas: Erlotinib y Gefitinib, que se encuentran aprobados, en el caso de Erlotinib para el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón y para el tratamiento con pacientes de carcinoma de páncreas. Asimismo, existen 2 anticuerpos monoclonales: Cetuximab y Panitumumab. El Cetuximab, para el que se dispone de datos clínicos más avanzados, se utiliza para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal, pulmón y cabeza y cuello.

El desarrollo clínico de estos fármacos comenzó aproximadamente hace una década utilizando métodos de desarrollo clínico similares a los que se habían utilizado para el desarrollo de compuestos citotóxicos en oncología. Tras demostrar seguridad y eficacia en estudios fase I y fase II, se estudiaron en estudios fase III destinados a evaluar la eficacia de los mismos. En el caso, por ejemplo, de Erlotinib en el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado resistentes a quimioterapia, se observó en el estudio BR21, un incremento significativo en la supervivencia de estos pacientes con un incremento de la supervivencia a 1 año de un 21.5% en pacientes tratados con placebo frente a un 31.2% en pacientes tratados con el fármaco. Existe, por tanto, un grupo de pacientes que se benefician de este tratamiento, pero el beneficio es moderado y ocurre en un grupo muy reducido de enfermos[7].

Posteriormente, y cuando los datos clínicos de fase III iban apareciendo, dos grupos de forma simultánea descubrieron la presencia de mutaciones activantes en el dominio intracelular del EGFR que confieren un incremento muy importante en la actividad del receptor de forma que se encuentra fosforilado, independientemente de la presencia del ligandos unidos al dominio

extracelular. Estas mutaciones son mucho más vulnerables al tratamiento con moléculas pequeñas que inhiben el dominio intracelular del receptor. Estudios preclínicos demostraron, que en modelos celulares de cáncer de pulmón con mutaciones, la exposición a fármacos inhibidores del EGFR, produce una inhibición de del receptor y de las vías de trasducción de señales del mismo a muy bajas concentraciones lo cual se traduce en un incremento muy importante en la capacidad de estos fármacos de inducir apoptosis o muerte celular en estos sistemas.

Aproximadamente, en pacientes occidentales, un 10% de los tumores, de pulmón tienen este tipo de mutaciones. Estudios posteriores, demuestran que los pacientes que tienen estas mutaciones tiene una respuesta muy importante al tratamiento con fármacos inhibidores del mismo de forma que mientras el índice de respuestas en pacientes no seleccionados con estos agentes es aproximadamente del 10%, en pacientes con la mutación, la respuestas pueden estar en torno al 50-60%. Por tanto, conocemos, que este fármaco beneficia de forma muy importante a un grupo pequeño de pacientes, aproximadamente del 10%, pero que el beneficio en estos pacientes es de gran importancia. Existen en la literatura en los últimos años, ejemplos similares. Así, sabemos que los pacientes con cáncer de mama que tienen amplificación del gen ErbB2 se benefician del tratamiento con trastuzumab. Igualmente están disponibles los datos con Imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica y con tumores del estroma gastrointestinal. Más recientemente tenemos datos que indican que los pacientes con carcinoma colorrectal, que no tienen mutación en el gen KRAS son los que más se benefician del tratamiento con Cetuximab. Estos y otros ejemplos demuestran que los fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas en realidad funcionan en grupos muy pequeños o seleccionados de pacientes en los que el gen diana tiene un papel muy importante.

Este fenómeno, se ha venido a llamar “adicción a oncogenes” y de forma muy simplista quiere decir que si bien las células normales proliferan mediante estímulos que están vehiculizados por distintas vías proliferativas, las células cancerígenas mutan algún oncogen en alguna de estas vías proliferativas y tienden a utilizar de forma predominante dicha vía proliferativa frente a las otras vías que no se encuentran fisiopatológicamente alteradas. Este fenómeno se convierte en cierta medida en el talón de Aquiles del tumor puesto que la inhibición selectiva de moléculas importantes en esa vía predominante suele producir una catástrofe proliferativa y la muerte celular (apoptosis) como

hemos visto anteriormente en los ejemplos de células de carcinoma de pulmón con mutaciones en el EGFR sometidas a tratamientos con moléculas pequeñas inhibidores del receptor.

Este campo, que está cambiando progresivamente la forma como tratamos a los pacientes tiene, sin embargo, algunas limitaciones. La principal es que la mayoría de los enfermos a pesar de tener la alteración genómica que confiere susceptibilidad no responden. Así, por ejemplo, la respuesta al Cetuximab de pacientes con carcinoma de colon y gen KRAS con secuencias nativas es sólo del 20%. Hay por tanto un 80% de tumores que deben de tener algo más por lo que no son susceptibles a este fármaco. El segundo evento importante es que aquellos que responden no lo hacen de forma permanente y suelen desarrollar resistencias cuando están sometidos al fármaco por períodos prolongados de tiempo.

Por seguir con el ejemplo anterior, referente a los inhibidores del EGFR, se conocen en la actualidad distintos mecanismos de resistencia a estos agentes. El principal, que ocurre aproximadamente en un 50% de casos, es por el desarrollo de mutaciones secundarias siendo la más conocida T790M. En esta mutación cambia la conformación del dominio intracelular del receptor de tal manera que no es accesible por estas moléculas pequeñas y por tanto se pierde capacidad de inhibición, de tal manera es un receptor que está constitutivamente activado pero que se protege de la inhibición por estos fármacos y por lo tanto continua su señalización. Otro mecanismo recientemente caracterizado, que afecta aproximadamente a un 20% de los casos, es la amplificación de otros receptores de membranas como es el caso de c-Met, que son capaces de coactivar el receptor y la vía de señalización del EGFR, formando heterodímeros con otros miembros de la familia, en este caso el ErbB3 en presencia de fármacos que inhiben el ErbB1. Por tanto, si el ErbB1, que suele ser el partner del ErbB3 en el proceso de heterodimerización al que nos hemos referido anteriormente se encuentra bloqueado, la célula es capaz de activar el ErbB3 mediante su apareamiento con otro receptor de membrana, en este caso cMet. Finalmente, existen otros mecanismos por los que se alteran la susceptibilidad a estos fármacos, siendo el más característico la presencia de mutaciones en genes que se encuentran “downstream” en el proceso de señalización celular siendo uno de los ejemplos más característicos las mutaciones en el oncogen PI3K[8].

En resumen, conocemos la presencia de un número importante de dianas terapéuticas y sabemos que estas dianas son importantes en un grupo reducido

de tumores. La inhibición terapéutica de las mismas está produciendo resultados que son mucho más interesantes de los que habíamos conseguido con tratamientos clásicos o tratamientos no dirigidos, pero no es probable que ninguna de estas intervenciones vaya a conseguir una erradicación definitiva de estas enfermedades puesto que muchos pacientes, a pesar de tener las alteraciones genéticas claves, no responden, y otros muchos de los que responden lo hacen de forma transitoria.

## Avances en oncología desde el punto de vista de la Biología de Sistemas

En los últimos años ha habido una revolución tecnológica sin precedentes que nos ha permitido y nos está permitiendo conocer las células malignas con un detalle y precisión que era impensable hace unos años. Esta revolución genómica que se conoce con la palabra 'omics' incluye técnicas que permiten el análisis global de mutaciones, expresión genética, deleciones y amplificaciones en el genoma de alta densidad, metilación y análisis global de proteínas entre otras. Esta metodología permite estudiar los tumores desde un punto de vista mucho menos sesgado y más amplio. Para ilustraros los aspectos prácticos que esta revolución tecnológica está teniendo en el tratamiento de los pacientes nos vamos a centrar siguiendo el tema general de esta charla en un ejemplo con inhibidores del EGFR.

Nuestro grupo a tenido desde hace unos años un interés especial en el carcinoma de páncreas y hemos desarrollado un modelo animal en cáncer de páncreas inicialmente en el Hospital Johns Hopkins en Baltimore y ahora en el Grupo Hospital de Madrid que nos permite generar de cada paciente con carcinoma pancreático que se opera en alguno de nuestros centros un xenoinjerto. Esto nos permite investigar, no ya en el paciente, sino en el tumor procedente del paciente la actividad de fármacos, muchos de ellos experimentales y empezar a interrogar desde un punto de vista biológico cuáles son los mecanismos que están asociados con la respuesta o falta de respuesta de los mismos. La ventaja que tiene hacer esto en un modelo animal frente a hacerlo con pacientes es que obviamente podemos utilizar muchos más fármacos como agentes únicos o en combinaciones y al mismo tiempo tenemos acceso al tejido tumoral de forma ilimitada, de tal manera que podemos empezar por primera vez no ya sólo a

interrogar los tumores desde el punto de vista genético centrándonos en uno o dos genes sino, al tener acceso a mayor cuantía de tejido, poder permitirnos abordarlos desde un punto de vista de la biología de sistemas.

Hemos tratado con Erlotinib, el fármaco al cual nos hemos referido anteriormente, que es un inhibidor específico del EGFR y que está actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de páncreas en primera línea con combinación con gemcitabina, 30 xenoinjertos que proceden con 30 pacientes con carcinoma de páncreas. En este estudio, hemos observado una respuesta tumoral en 3 de ellos mientras que en la gran mayoría de los otros es poco o nada eficaz. Este modelo nos permite hacernos las siguientes preguntas: ¿cuáles son las características biológicas de los 3 tumores susceptibles? y ¿podemos de alguna forma utilizar esta información para guiar el tratamiento de los pacientes?. Sin entrar en grandes detalles, puesto que estos datos han sido recientemente publicados en la revista “Cancer Research”, observamos que ninguno de los análisis específicos centrados en un gen distinguía de forma fiel los tumores susceptibles de los resistentes pero que el estudio integrado mediante métodos de expresión genética y análisis de pathway, sí nos permite observar que de forma no sorprendente los tumores que tienen una mayor dependencia de la vía del EGFR son los tumores que tienen una mayor susceptibilidad a este fármaco. Por lo tanto la alteración específica de un gen dentro de la vía no es lo importante sino la vía en si como conjunto. Esto nos lleva al siguiente punto, que es que actualmente, si bien hemos hecho progresos importantes aplicando el concepto de adicción a un oncogen, tenemos que ir pensando cómo vamos a aplicar el siguiente concepto que es la adicción a vías, adicción a pathways[9].

Estudios realizados por el laboratorio del Dr. Vogelstein en Johns Hopkins y que se han publicado en los últimos 2 años en la revista “Science”, empiezan a informarnos de cuáles son los genes que se encuentran alterados de forma global en distintos tipos tumorales. En la actualidad, debido a esa revolución tecnológica a la que nos referíamos anteriormente y en base a los progresos realizados secuenciación del genoma humano, ha sido posible secuenciar el genoma de algunos cánceres humanos. Estos datos en la actualidad se conocen del carcinoma de colón, mama, glioblastoma multifome y páncreas.

De forma muy resumida, los 4 estudios tienen algunos aspectos comunes. El primero es que el número de genes que se encuentra alterado en cada tumor de forma individual es muy alto, en torno a 60-70 genes, por lo tanto, un tumor

no tiene 8 ó 10 mutaciones, tiene más mutaciones, de 60 a 70 mutaciones. El segundo aspecto importante, es que estas mutaciones se encuentran organizadas en vías/pathways. El tercero es que existe una gran heterogeneidad en cuanto a la distribución de estas mutaciones en unos tumores frente a otros[2, 3, 10, 11].

De esta forma y mediante estos estudios, estamos empezando a conocer cuál es el panorama del cáncer humano, y cómo podéis ver en esta gráfica (Figura 2), conocemos en el caso de carcinoma colorrectal que existen una serie de genes como el p53, KRas y PI3K, que se encuentran mutados en la mayoría de los pacientes (no en todos) pero que después existen un número de genes de importancia aún no conocida que se encuentran mutados en una proporción muy pequeña de pacientes y que varían de forma importante de un paciente a otro. Y así, por ejemplo, si nos centramos en la vía de trasducción de señales conocida como Akt/PI3K, observamos que dentro de un mismo tumor de colon existen muchas mutaciones en distintos elementos de esta vía y que estas mutaciones no son las mismas de un tumor a otro. Esto nos empieza a explicar por qué si tratamos el carcinoma colorrectal por ejemplo con un inhibidor PI3K, que sabemos hay un 20% de pacientes que tienen esa mutación, por qué muchos pacientes no responden. La razón está en que además de PI3K existen otros genes dentro de la misma vía que se encuentran también activados y que son capaces de compensar la inhibición de PI3K en ese tumor en concreto.

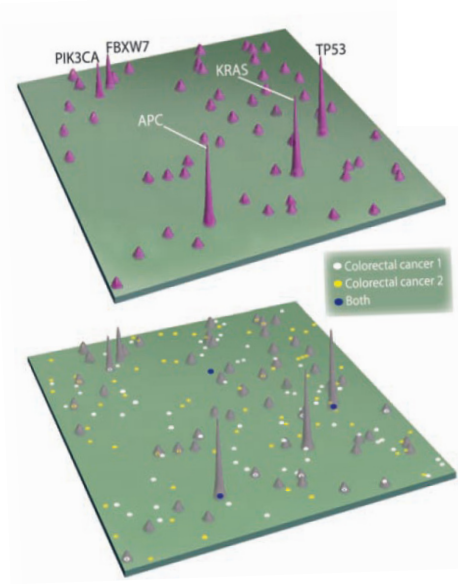


Figura 2. Panorama del cancer de colon humano[2]

Sabemos por tanto que los genes son diversos, que las mutaciones son diversas, que hay muchas mutaciones para cada tumor y que varían de un tumor a otro. En el caso del carcinoma de páncreas, se conoce que cada tumor tiene aproximadamente 63 mutaciones y que éstas se encuentran organizadas en al menos 12 vías importantes (Figura 3). Es muy interesante considerar que no todos los tumores tienen alteraciones en estas vías, y que los genes que se encuentran alterados dentro de cada una de ellas son distintos de un tumor a otro. Así por ejemplo, en el caso de los carcinomas de páncreas en cuya secuenciación nuestro grupo ha participado, tenemos por ejemplo como el tumor PA10X que tiene alteraciones en muchas de estas vías, no tiene alteraciones en los genes que controlan la respuesta celular al daño del DNA. Este tumor es de un paciente de nuestro centro, que se encuentra actualmente en buenas condiciones. Este paciente que se trató inicialmente con gemcitabina, fármaco que es el Standard para el tratamiento de carcinoma de páncreas y no respondió. Lo sabíamos porque teníamos el xenoinjerto de ese paciente y el xenoinjerto era muy susceptible a Mitomicina C. Tratamos al paciente con este otro fármaco y entró en una respuesta completa que ha durado aproximadamente 18 meses. Ahora empezamos a entender por qué este tumor seguramente es susceptible a la Mitomicina C ya que al no tener alteración en los genes que controlan el daño en el DNA, responde a la agresión con un agente alquilante de forma parecida a como lo hacen las células normales en condiciones fisiológicas. Esto es, bien reparando la alteración, bien entrando en apoptosis.

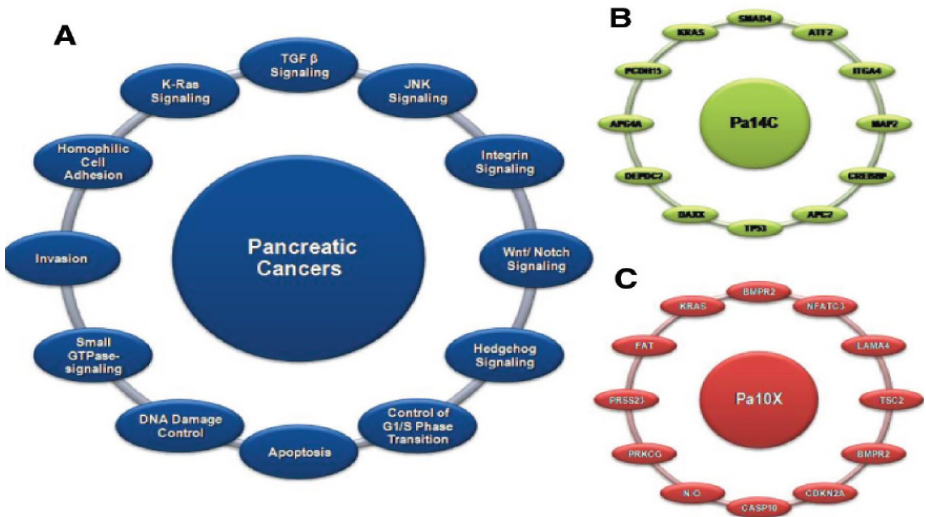


Figura 3. Vías mutadas en cáncer de páncreas[3]

# Nuevas estrategias terapéuticas

Como hemos comentado a lo largo de la charla, a medida que se han ido conociendo genes que se encuentran alterados en los tumores y disponemos de fármacos eficaces contra los mismos, ha habido importantes progresos en el tratamiento de algunos de ellos. Sin embargo, la gran complejidad del genoma del cáncer humano, su gran versatilidad y heterogenicidad nos hace pensar que nos va a ser difícil que encontremos fármacos que curen los pacientes. La mayoría de los tumores, si bien son dependientes de algún gen, son en realidad más dependiente de alguna vía y actualmente los fármacos de los que disponemos atacan genes, no atacan vías. Desde el punto de vista terapéutico pensar en atacar una vía, pensar en tratar un paciente con 10, 12 ó 15 fármacos no es posible en el momento actual.

Por tanto tenemos que centrarnos en buscar otras estrategias terapéuticas alternativas. Una de ellas es el tratamiento dirigido frente a los elementos necesarios para el crecimiento y proliferación del tumor, pero que no son el tumor per sé. Estos son fármacos dirigidos frente al estroma y matriz tumoral, como pueden ser los fármacos antiangiogénicos. Los vasos dentro de un tumor, si bien son anormales, son fisiológicos y el tratamiento mediante fármacos que los inhibe, sabemos que tiene importantes beneficios terapéuticos. Otro es el tratar lo que actualmente se conoce como “cancer stem cells (CSC)”. Estos son un grupo reducido de células dentro del propio tumor que parecen tener una capacidad proliferativa ilimitada. Se conoce que una de las características de las CSC es que son resistentes a los fármacos utilizados convencionalmente para el tratamiento del cáncer. La hipótesis es, por tanto, que una de las razones por las que los tumores responden y luego recurren es porque se eliminan células que están ya comprometidas pero no afectamos a las CSC que son capaces de proliferar y repleccionar el tumor.

Se están empezando a conocer cuáles son las dianas terapéuticas que se encuentran afectas en estas células. Una de las más interesantes, es la vía del “Sonic Hedgehog”. En condiciones fisiológicas, la proteína Patched inhibe a la proteína Smoothen y reprime su actividad transcripcional. Cuando Patched se une a un ligando como Sonic, la actividad inhibitoria sobre Smoothen se inhibe. Smoothen es capaz de iniciar, en estas condiciones, el proceso de transcripción de algunos genes, por ejemplo el GLI. Esta vía es muy importante en el desarrollo embrionario y se inhibe por una sustancia natural que se llama ciclopamina



producida por la planta Veratum. De hecho, la sustancia se llama ciclopamina porque produce ciclopía en borregos que nacen de ovejas que consumen Veratrum de forma importante durante el embarazo.

Trabajos realizados por el Dr. Maitra en Johns Hopkins en colaboraciones con nuestro grupo, demuestran que los tumores de páncreas se caracterizan por tener una alta expresión de la vía del hedgehog que es inhibible con ciclopamina. De hecho, la combinación de ciclopamina con gemcitabina tiene una actividad antitumoral clara en líneas celulares en cáncer de páncreas.

Nosotros hemos realizado estudios utilizando como modelo tumoral el cáncer de páncreas, para evaluar la hipótesis de que estos fármacos efectivamente tienen actividad frente a CSC. Hemos podido demostrar que cuando un tumor de páncreas se trata con gemcitabina, el tamaño del tumor se reduce, pero cuando se para el tratamiento, el tumor vuelve a crecer, si en ese momento continuamos el tratamiento con gemcitabina, el tamaño del tumor se mantiene, no crece pero tampoco disminuye. Si añadimos ciclopamina somos capaces prácticamente de erradicar el tumor. Las razones por las que esto ocurre, y esto son ya trabajos realizados en el Laboratorio de Dianas Terapéuticas por la Dra. García en el Centro Clara Campal, es porque el tratamiento con gemcitabina erradica las células que tienen un perfil no-stem pero enriquece el tumor en CSC que son inhibidas cuando se hace el tratamiento en combinación.

## Conclusiones

Para terminar, el cáncer continúa siendo un problema de enorme magnitud. Se ha avanzado de forma muy importante en los conocimientos moleculares de esta enfermedad y se ha logrado un impacto real pero limitado en el tratamiento de algunos pacientes. Los datos más recientes nos indican que el cáncer tiene una enorme complejidad y heterogenicidad. El concepto de cáncer pathway está de actualidad pero se necesitan nuevas estrategias para su abordaje terapéutico.

# Referencias

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
2. Wood LD, Parsons DW, Jones S et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; 318: 1108-1113.
3. Jones S, Zhang X, Parsons DW et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 2008; 321: 1801-1806.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
5. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10: 789-799.
6. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008; 358: 1160-1174.
7. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
8. Engelman JA, Janne PA. Mechanisms of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2895-2899.
9. Jimeno A, Tan AC, Coffa J et al. Coordinated epidermal growth factor receptor pathway gene overexpression predicts epidermal growth factor receptor inhibitor sensitivity in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2008; 68: 2841-2849.
10. Sjoblom T, Jones S, Wood LD et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314: 268-274.
11. Parsons DW, Jones S, Zhang X et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008; 321: 1807-1812.

**Manuel Hidalgo Medina**, es Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y especialista en Oncología Médica, ha desarrollado su actividad docente e investigadora en la Universidad de Johns Hopkins de Baltimore, USA, para ser actualmente Profesor Agregado y Jefe de la Sección de Oncología de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo y Director del Centro Integral Oncológico Clara Campal, de Madrid. Su actividad investigadora se ha centrado en el desarrollo de fármacos antitumorales de forma general y con interés específico en pacientes con tumores de páncreas, englobando estudios preclínicos, clínicos tempranos con incorporación de biomarcadores y estudios clínicos fases I y II.