

NOTA DE PRENSA

SE DESCUBREN NUEVAS ESTRATEGIAS PARA DESARROLLAR TERAPIAS EFECTIVAS CONTRA EL CÁNCER DE PÁNCREAS

- El equipo del Dr. Barbacid consigue, por primera vez, que desaparezcan totalmente cánceres ductales de páncreas en un modelo experimental.
- Este hallazgo ha sido posible combinando la eliminación de dos dianas moleculares, EGFR y c-RAF, mediadoras de las señales de KRAS, el oncogén responsable de la iniciación de más del 95% de este tipo de tumores.
- En este trabajo también se describe como la inhibición de estas dos dianas evita la proliferación de 9 de cada 10 tumores de páncreas humanos.
- Si bien ya existen inhibidores contra el EGFR, el reto para la próxima década será descubrir fármacos eficaces contra la segunda diana: c-RAF.
- Además, será necesario seguir investigando para descubrir dianas adicionales para conseguir la regresión total de todos los tumores de páncreas
- El cáncer de páncreas ya es la tercera causa de muerte en EE.UU., sólo por detrás del cáncer de pulmón y de colon

Madrid, 9 de abril de 2019.- El Dr. Mariano Barbacid, jefe del Grupo AXA-CNIO de Oncología Experimental del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas ha presentado hoy los resultados sobre el descubrimiento de nuevas estrategias terapéuticas para luchar contra el cáncer de páncreas.

Este trabajo, titulado "***Complete regression of advanced pancreatic ductal adenocarcinomas upon combined inhibition of EGFR and c-RAF***" ("Regresión completa de los adenocarcinomas ductales pancreáticos avanzados tras la inhibición combinada de EGFR y c-RAF") ha sido publicado ayer en la prestigiosa revista *Cancer Cell* (ver documento adjunto para más información y para el listado de autores).

RESUMEN DEL TRABAJO

El adenocarcinoma ductal de páncreas

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) es una de las formas más agresivas de cáncer y una de las que más se resiste a los tratamientos actuales, ya sean de Medicina Personalizada o de Inmunoterapia. En la actualidad, la curación de los ADPs se limita prácticamente a aquellos casos en los que el tumor está localizado y puede ser eliminado quirúrgicamente, lo que representa menos de un 10% de los pacientes.

Según los últimos datos demográficos obtenidos en los Estados Unidos, el cáncer de páncreas **es ya la tercera causa de muerte en EEUU**, solo detrás del cáncer de pulmón y colon, habiendo superado a la mortalidad causada por los cánceres de mama.

Paradójicamente nuestro conocimiento acerca del ADP ha aumentado exponencialmente en los últimos años tanto a nivel celular como molecular. En la gran mayoría de los casos (>95%) la mutación iniciadora tiene lugar en el oncogén KRAS. A medida que estas lesiones progresan en malignidad se van acumulando otras mutaciones, sobre todo en genes supresores tumorales, principalmente TRP53, CDKN2A y SMAD4.

Regresión completa de adenocarcinomas ductales pancreáticos avanzados en un modelo experimental

En este trabajo se ha evaluado el potencial terapéutico de dos dianas implicadas en la señalización de las oncoproteínas KRAS. Se trata del receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR en sus siglas inglesas, y la quinasa c-RAF. Para ello se han utilizado una nueva generación de ratones genéticamente modificados inducidos por las mismas mutaciones responsables de la mayoría de los tumores humanos. KRAS y TP53, y que reproducen fielmente la historia natural de estos tumores. Gracias a estos modelos experimentales ha sido posible por primera vez, eliminar dianas terapéuticas en ratones portadores de tumores ADPs de alto grado y de forma sistémica, es decir en todo el organismo (no solo en tejido tumoral como en muchos otros estudios).

La eliminación de cada una de estas dianas por sí solas no produjo ningún efecto terapéutico. Sin embargo, cuando se eliminaron ambas dianas simultáneamente se pudo comprobar que un porcentaje importante de tumores ADP de alto grado, no sólo dejaron de crecer, como suele suceder en la mayoría de los modelos experimentales, sino que en unas semanas **desaparecieron completamente** (ver figura 3 en el trabajo original).

Este efecto terapéutico no había sido observado previamente en ningún modelo experimental de ADP in vivo.

Ausencia de toxicidades significativas

Igualmente importante, el equipo del Dr. Barbacid pudo observar que la eliminación sistémica del EGFR y de c-RAF sólo produjo una toxicidad menor ya observadas en pacientes tratados con inhibidores del EGFR, como Gefitinib o Afatinib y que consiste en una dermatitis fácilmente controlable (ver figura 2 en el trabajo original). La eliminación concomitante de c-RAF no indujo ninguna toxicidad adicional. Por lo tanto, la terapia combinatoria basada en la inhibición simultánea de EGFR y c-RAF debería de ser bien tolerada por los pacientes de cáncer.

Efecto terapéutico en 9 de 10 tumores de páncreas humanos (modelos PDX)

Según se describe en este trabajo (ver figuras 7 y 8), esta terapia también dio resultados positivos en 9 de 10 modelos PDX (*patient-derived xenografts*) obtenidos de pacientes con cáncer de páncreas mantenidos en ratones inmunodeficientes. Aunque el éxito de terapias experimentales en modelos PDX no es garantía de que funciones en pacientes, esta actividad se considera como un paso previo esencial para el desarrollo de ensayos clínicos.

Retos para la próxima década

Desgraciadamente, el proceso de transferencia de estos resultados a la clínica no va a poder ser inmediato debido a que, si bien existen muy buenos inhibidores del EGFR, no existen inhibidores capaces de bloquear la actividad de c-RAF y por lo tanto, aún no es posible reproducir farmacológicamente los resultados experimentales obtenidos con la eliminación génica de EGFR y c-RAF. Durante la rueda de prensa se discutirán posibles estrategias terapéuticas para el desarrollo de inhibidores selectivos no tóxicos de c-RAF

Tumores resistentes

Por último, es importante subrayar que no todos los tumores, tanto murinos como humanos, respondieron a esta terapia, un dato que pone de manifiesto la gran heterogeneidad que presentan los ADPs. Los estudios de perfiles transcripcionales descritos en este trabajo revelaron diferencias de expresión de más de 2000 genes entre los tumores que respondieron y los que no respondieron a la terapia.

La identificación de dianas adicionales a partir de estos perfiles es sin duda un importante reto para poder incrementar el armamentarium terapéutico con el que combatir aquellos tumores de páncreas que no respondan en la clínica a la terapia combinada contra EGFR y c-RAF.

Financiación

Este trabajo ha sido posible en parte, gracias a la financiación proporcionada por:

- Fundación Científica de la *Asociación Española contra el Cáncer* (Proyecto GC16173694BARB) a los grupos de investigación de Mariano Barbacid, Alfredo Carrato (Hospital Ramón y Cajal) y Bruno Sainz Jr. (Universidad Autónoma de Madrid)
- European Research Council (Consejo Europeo de Investigación) (Advanced Grants ERC-AG/250297-RAS AHEAD y ERC-AG/695566-THERACAN) a Mariano Barbacid
- Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto SAF2014-59864-R) a Mariano Barbacid
- Endowed Chair del AXA Research Fund a Mariano Barbacid
- Beca de Formación de Personal Universitario a la Dra. María Teresa Blasco (actualmente en el IRB de Barcelona)
- Contrato Juan de la Cierva a la Dra. Carolina Navas

La financiación de los otros investigadores que han colaborado en este proyecto puede obtenerse en la sección de *Acknowledgements* del trabajo publicado en *Cancer Cell*