

NUEVAS TERAPIAS BASADAS EN DIANAS MOLECULARES EN CÁNCER
COLORRECTAL METASTÁSICO

M^aElena Élez Fernández

meelez@vhebron.net

Barcelona a 28 de Junio de 2013

1. RESUMEN

El cáncer colorectal sigue siendo una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. Sin embargo, el pronóstico de esta entidad sigue siendo pobre pese a los avances alcanzados los últimos años con nuevos agentes terapéuticos, técnicas quirúrgicas y métodos diagnósticos. De este modo, la investigación dirigida a lograr crecientes innovaciones en las distintas estrategias terapéuticas dirigidas al cancer colorectal, constituye un amplio campo en expansión. Desde el punto de vista del tratamiento sistémico, el desarrollo de nuevas drogas ha pasado por una etapa previa indispensable, basada en el conocimiento de la biología tumoral de la enfermedad que median el crecimiento tumoral, ciclo celular, apoptosis, angiogénesis e invasión. En la actualidad, apenas hay 3 fármacos biológicos dirigidos contra una diana específica en el cáncer colorrectal, en concreto cetuximab y panitumumab focalizados en bloquear la replicación celular, y bevacizumab en inhibir la angiogénesis. Sin embargo, existen múltiples fármacos en fase de desarrollo que han sido diseñados de forma específica para bloquear distintos mecanismos biológicos fundamentales para la progresión tumoral. En líneas generales, existen distintas dianas dependiendo de su localización a nivel celular como puedan ser los receptores de membrana, proteínas de señalización intracelular o protein-quinásas que median la división celular. El objetivo de este trabajo, es llevar a cabo una revisión de la situación actual de los nuevos fármacos basados en dianas moleculares que se están desarrollando en el cáncer colorrectal metastásico.

2. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas terapias en oncología, es un proceso lento, costoso y, desafortunadamente, ineficiente en algunas ocasiones. Afortunadamente, los ensayos clínicos más recientes y los nuevos que se encuentran en vías de desarrollo, están incorporando los últimos avances científicos con el fin de pasar de una oncología basada exclusivamente en el tipo histológico para cada subtipo tumoral a una nueva práctica clínica fundamentada en la clasificación molecular, en este caso, del cáncer colorrectal (1).

Las terapias dirigidas deberían ser óptimas cuando se indiquen en un contexto molecular apropiado. Esto supondría un tipo de fármaco que interferiría en la función de una molécula previamente identificada en la célula tumoral pero no en las células integrantes del tejido sano. Esta diana, jugaría un papel fundamental en el crecimiento anormal y/o la capacidad de invasión y metástasis del tumor. La potencial especificidad que aportarían este tipo de fármacos conllevaría una mayor eficiencia terapéutica respecto la quimioterapia estándar y además evitaría una toxicidad innecesaria a aquellos pacientes que, presumiblemente, no tuvieran potencial beneficio del tratamiento. El progresivo y mejor conocimiento de la genómica tumoral y la identificación de posibles biomarcadores permite, además, llevar a cabo la investigación con terapias selectivas para cada paciente de forma personalizada.

De hecho, el éxito de determinados agentes dirigidos como el caso los anticuerpos dirigidos contra Her-2 en el caso del cáncer de mama, los inhibidores de PARP en pacientes afectados de tumores con mutación de BRCA1/2, inhibidores de BRAF en pacientes con melanoma portador de mutación de BRAF V600E o el caso de crizotinib en enfermos diagnosticados de cáncer de pulmón con traslocación de ALK son paradigmas

del beneficio que las terapias dirigidas pueden aportar cuando se trata población seleccionada y se busca bloquear una vía molecular crucial en cada subtipo tumoral.

Por tanto, éste será un objetivo a perseguir en el desarrollo de nuevas terapias en el caso concreto del cáncer colorrectal metastásico (CRCm). En definitiva, posibilitará contribuir a validar potenciales biomarcadores predictivos para terapias moleculares dirigidas, generar información valiosa en lo que se refiere a la biología tumoral y ganar eficacia en el potencial beneficio del tratamiento para el propio paciente.

3. TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA RECEPTORES DE MEMBRANA

3.1. Familia del receptor EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ERBB1, HER1) es uno de los miembros de la familia de receptores protein-kinasa transmembrana ERBB o HER. Una vez se da su activación, EGFR fosforila y activa otras proteínas intracelulares que afectan a vías de señalización intracelulares que afectaran la proliferación celular, control de apoptosis, invasión y metástasis (Figura 1).

EGFR se encuentra sobreexpresado en un 75% a 90% de los casos de CRC (2). EGFR ha constituido una diana molecular para distintos anticuerpos monoclonales dirigidos contra el ectodominio del receptor como cetuximab y panitumumab, ambos aprobados para el tratamiento de CRCm.

Sin embargo, existen otros compuestos que se encuentran a día de hoy en desarrollo para esta entidad y que pretenden optimizar el bloqueo de esta diana empleando distintas estrategias.

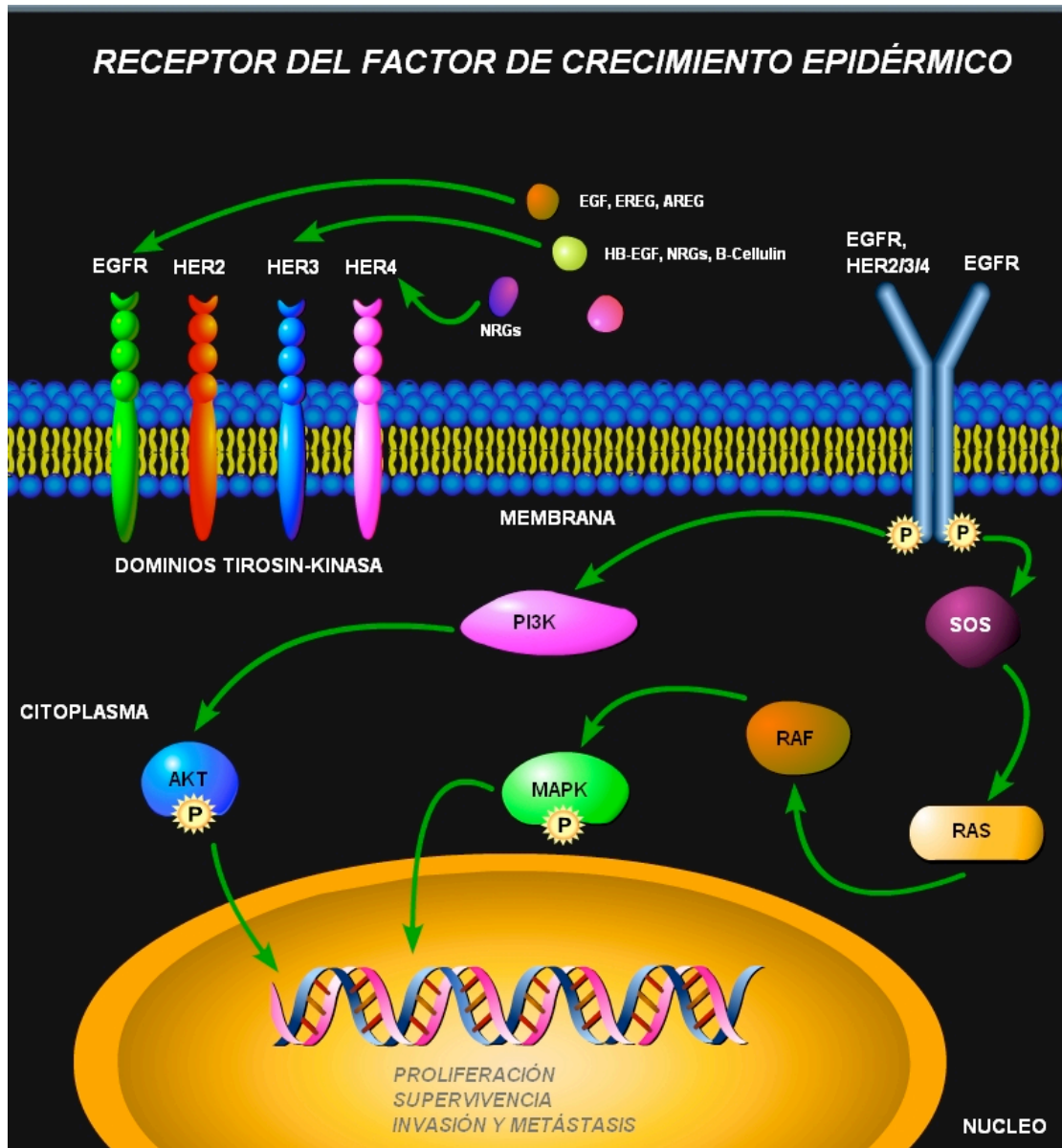


Figura 1: Vía de señalización del Receptor del Factor de Crecimiento epidérmico

3.1.1. Anticuerpos anti-EGFR más eficientes

GA201 (RO5083945, figura 2) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante y modificado con un residuo de glucosa dirigido contra EGFR y que, además, consta de gran potencia favoreciendo la citotoxicidad celular motivo por el que no sólo se encuentra en desarrollo para CRCm sin mutación en KRAS sino también para la población con mutación de KRAS.

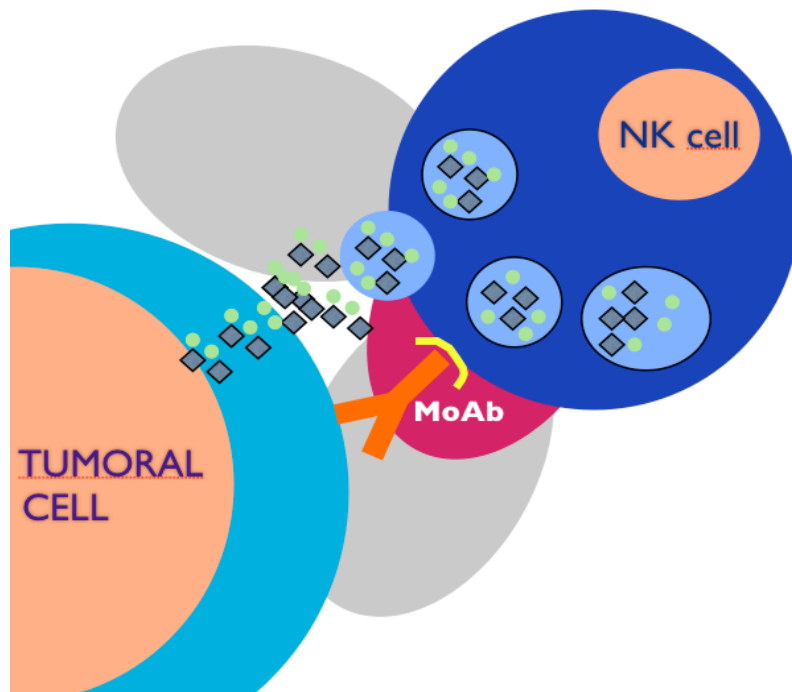


Figura 2: Anticuerpo humanizado GA201, impacto sobre la citotoxicidad celular

En los estudios fase I se observó eficacia con la molécula no sólo en la población con tumores sin mutación de KRAS sino también en los enfermos con tumores KRAS mutados (3). De los 47 pacientes diagnosticados de CRCm incluídos en el estudio, se observaron 15 estabilizaciones, una respuesta parcial y una respuesta completa en el subgrupo de los tumores KRAS no mutado y una respuesta parcial en el los que se detectó mutación (tabla 1).

	KRAS no mutado	KRAS mutado	Total
Progresión (PR)	1	8	9
Enfermedad estable (EE)	7	8	15
Respuesta parcial (RP)	1	1	2
Respuesta completa (RC)	1	-	1
EE/RP/RC	9	9	27

Estos prometedores resultados, han llevado al desarrollo de un estudio fase Ib/II dirigido a pacientes diagnosticados de CRCm KRAS mutado o no mutado a los que se les aleatoriza a recibir FOLFIRI en combinación con cetuximab o el fármaco investigacional

en el caso de la población KRAS nativo o FOLFIRI vs FOLFIRI asociado con el anticuerpo para los pacientes con tumores con mutación de KRAS (NCT00721266). Cabe decir que se trata de un estudio en el que se van a explorar también parámetros de farmacodinámica obteniendo muestras de tejido tumoral a nivel basal y tras un primer ciclo completo de tratamiento para llevar a cabo un estudio de biomarcadores. El estudio ya ha completado el reclutamiento.

Siguiendo esta misma línea, mencionar el fármaco Sym004. Se trata de una molécula integrada por la unión de dos anticuerpos monoclonales dirigidos frente a dos epítopos del dominio extracelular de EGFR. Este compuesto tiene la capacidad de separar el receptor EGFR de la superficie celular de una manera rápida y eficaz evitando así la internalización del mismo. Ha demostrado una gran eficacia en modelos preclínicos frente a otros anticuerpos anti-EGFR (2). En la actualidad este fármaco se está explorando en pacientes diagnosticados de CRCm sin mutación en KRAS (NCT01117428).

3.1.2. Anticuerpos dirigidos contra otros receptores anti-EGFR

Otra aproximación que nos podríamos plantear para aumentar la efectividad en el bloqueo de la vía de señalización mediada por EGFR sería el bloquear otros receptores distintos de la misma familia. Los receptores EGFR 2 a 4 juegan un papel fundamental mediando interacciones entre receptores que procuran distintos mecanismos funcionales incluyendo coactivación y/o activación de otras vías alternativas de señalización. Se ha observado una alta expresión de ERBB3 en ciertos tumores como en el caso del cáncer colorrectal motivo por el que, se ha pensado en el mismo, como una potencial diana terapéutica fundamentalmente por la interacción que podría tener este receptor con otros de la misma familia.

Además, distintos estudios han demostrado que ERBB3 podría tener un papel en la resistencia tumoral a terapias que pretenden bloquear EGFR y HER2. ERBB3 se encuentra mutado sólo ocasionalmente en CRCm, sin embargo se pueden detectar niveles elevados de mRNA y proteína (4-6).

En la actualidad existen numerosos compuestos en desarrollo frente a ERBB3. Sin embargo, cabe destacar el anticuerpo dual anti-EGFR-HER3: MEHD7945A. MEHD7945A se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 con gran afinidad específica para unirse a EGFR y ERBB3 (Figura 2).

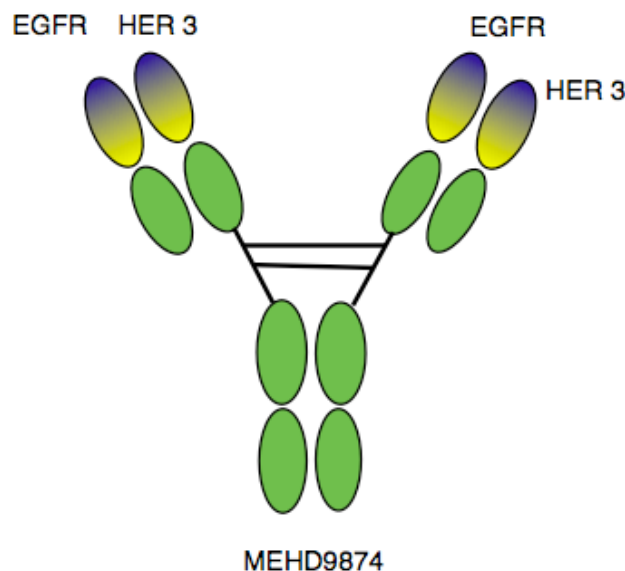


Figura 2: Anticuerpo MEHD9874

Una vez la molécula se une a los mencionados receptores, se consigue evitar la unión de sus correspondientes ligandos dando lugar a la inhibición de la señalización mediada por la dimerización de EGFR/EGFR, EGFR/HER2, EGFR/HER3 y HER2/HER3.

Distintos estudios preclínicos han puesto de manifiesto la potencial eficacia portada por el fármaco en tumores de colon, pulmón, páncreas, mama u ovario (7,8). Recientemente se han presentado los resultados del estudio fase I en el que, como toxicidad más

frecuentemente observadas se describen reacciones infusionales, dermatitis y diarrea de todas ellas en grados 1 y 2. Los datos descritos de farmacodinámica mostraron un satisfactorio bloqueo de la diana junto con estabilizaciones prolongadas en los pacientes afectos de mCRC tratados con la molécula (9). En la actualidad se encuentra en desarrollo en segunda línea de tratamiento para pacientes sin mutación de KRAS en combinación con FOLFIRI (NCT01652482).

En relación a ERBB2 como diana en CRCm, también existe evidencia preclínica del potencial rol que podría jugar esta diana (10,11). En concreto, se encuentra todavía en fase de desarrollo un estudio fase II multicéntrico, dirigido a pacientes diagnosticados de CRC, con amplificación de HER2 que serían aleatorizados a recibir una combinación de trastuzumab y lapatinib o trastuzumab en asociación a pertuzumab.

3.2. Fármacos dirigidos contra otros receptores

3.2.1. Inhibidores del receptor del factor de crecimiento de la insulina

El receptor del factor de crecimiento de la insulina (IGFR) tiene un papel fundamental en la regulación de la proliferación, diferenciación, apoptosis y transformación celular. Los ligandos IGF-I y IGF-II inhiben la apoptosis, facilitan el crecimiento tumoral e inducen la transformación y formación de metástasis en distintos tipos de tumores (Figura 3).

Existen dos tipos de receptores de membrana: IGF-1R y IGF-2R. Los ligandos ejercen su acción uniéndose a IGFR-1 y, esta interacción se encuentra regulada por un grupo específico de proteínas de unión como son IGFBP1 a IGFBP6 (12).



Figura 3: Vía de señalización del receptor IGF-1R

Existe evidencia sólida de que la vía de señalización mediada por IGF se encuentra ampliamente involucrada en el desarrollo de tumores digestivos y se ha observado que alteraciones en esta vía facilitan la transformación y progresión del CRCm. Es más, está descrita la sobreexpresión de IGFR en CRCm (13) y se ha observado que en células de CRC humano, el bloqueo de IGFR-1R con anticuerpos monoclonales inhibe la proliferación celular (14). De hecho, se están explorando distintos anticuerpos monoclonales y moléculas inhibitoras a nivel clínico (Tabla 2).

Agente	Tipo de compuesto
IMC-A12	Anticuerpo monoclonal humano
MK0646	Anticuerpo monoclonal humanizado
AVE-1642	Anticuerpo monoclonal humanizado
CP-751871	Anticuerpo monoclonal humano
AMG-479	Anticuerpo monoclonal humano
IMC-A14	Anticuerpo monoclonal humano
EM164	Anticuerpo monoclonal humano
R1507	Anticuerpo monoclonal humano
BMS-552217, BMS-536924	Inhibidor tirosinkinasa
PPP	Inhibidor tirosinkinasa
NVP-AEW541, NVP-ADW742	inhibidor tirosinkinasa

Tabla 2: Moléculas anti-IGF-1R en fase de desarrollo

IMC-A12 se trata de un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra IGF-R1. Se han publicado los resultados de un estudio fase II dirigido a pacientes CRCm refractarios que eran aleatorizados a recibir el fármaco investigacional en combinación con cetuximab o en monoterapia. El estudio no mostró beneficio de tratamiento suficiente como para seguir el desarrollo del mismo aunque se objetivó una respuesta parcial en uno de los pacientes tratados con la combinación. Cabe destacar, sin embargo que no todos los pacientes incluídos se trataban de CRCm con KRAS no mutado (15). Queda pendiente un estudio de biomarcadores específico.

AMG 479 es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a IGF-1R. En concreto, se ha llevado a cabo estudio fase II en segunda línea de tratamiento para pacientes con CRCm con mutación de KRAS (16). El estudio aleatorizaba a los pacientes a recibir FOLFIRI en

combinación con AMG 479 (ganitumab), AMG 655 (conatumumab, anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a TRAIL-R2) o placebo. Se incluyeron un total de 155 pacientes. La supervivencia libre de progresión para cada rama de tratamiento fue de 4'5 meses (HR, 1.01; P = 0.998), 6'5 meses (HR, 0.69; P = 0.147) y 6'5 meses (HR, 0.69; P = 0.147) respectivamente. La supervivencia global resultó ser de 12'4 (HR, 1.27; P = 0.357), 12'3 (HR, 0.89; P = 0.650) y 12 meses. La tasa de respuesta alcanzó un 8%, 14% y 2% para cada rama de tratamiento. Estos datos, sin embargo, apuntan a que en esta población de pacientes existe una tendencia a la mejoría en terminos de supervivencia libre de progresión para la combinación de FOLFIRI y AMG 655.

Cabe destacar también, la interrelación observada entre la vía de IGF y otras proteínas involucradas en el desarrollo de cáncer. En concreto, hay una relevante interacción entre esta vía y la vía de EGF. EGF tendría potencial para activar IGF-II y viceversa. Asimismo, EGF podría suprimir la expresión de IGFBP-3 e incrementar la disponibilidad de IGF libre. Esto supondría una base para plantear una combinación de fármacos frente estas distintas vías de señalización con el objetivo de aumentar la eficacia antitumoral (17). MK0646, es también un anticuerpo monoclonal dirigido contra IGF-1R que se ha explorado en estudios fase II/III en pacientes refractarios diagnosticados de CRCm sin mutación en KRAS (NCT0061493). No se evidenció beneficio en supervivencia global ni supervivencia libre de progresión para la población tratada con la combinación (18). Sin embargo, parece existir mayor beneficio para los enfermos con tumores con sobreexpresión de IGF-1 y en concreto cuando la localización del tumor es rectal (19). En la actualidad se encuentra activo un estudio específico para pacientes con tumores de recto con KRAS nativo y sobreexpresión de IGF-1 (NCT01609231).

3.2.2. Inhibidores de c-MET

El factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) tiene la capacidad de unirse al receptor de membrana de tipo tirosin-kinasa conocido como c-Met. Esta unión, da lugar a la estimulación de determinadas funciones celulares relacionadas con su desarrollo, regeneración tisular y homeostasis como puedan ser la mitogénesis o la morfogénesis. Esto sucede en una amplia variedad de estirpes celulares incluyendo células epiteliales, endoteliales, hematopoyéticas, neuronas, melanocitos y hepatocitos. Asimismo, la señalización mediada por HGF también contribuye a la oncogénesis y progresión tumoral en distintos tipos de tumores favoreciendo la capacidad de invasión celular asociada al potencial de metastatización (Figura 4).

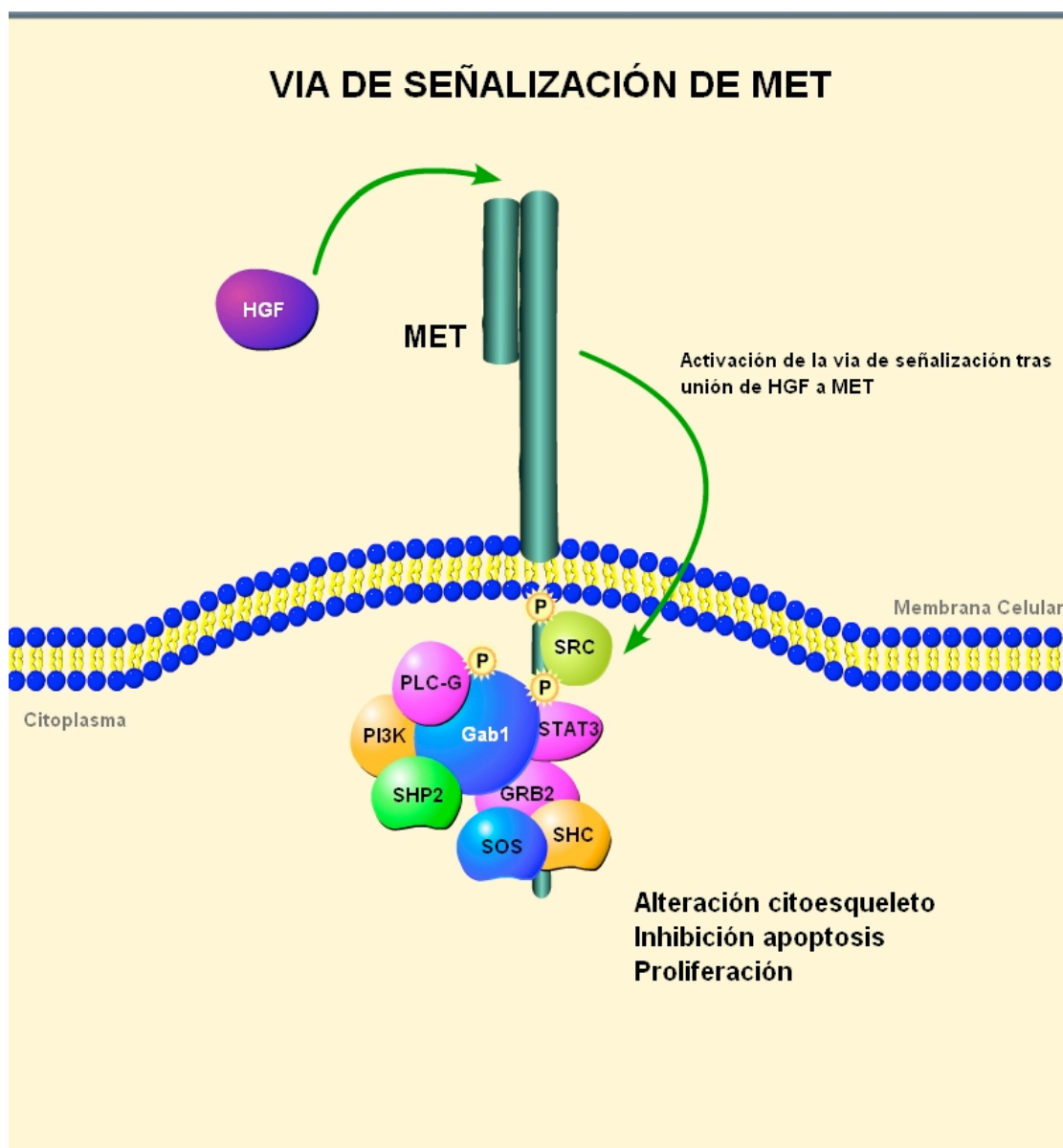


Figura 4: Vía de señalización de MET

La vía de c-Met se encuentra desregulada en varios tipos de cáncer ya sea por sobreexpresión, amplificación o mutación. La alteración más frecuentemente observada en CRCm es la sobreexpresión y/o amplificación. De este modo, la activación de c-Met por HGF jugaría un papel fundamental en la capacidad de metastatización de las células de CRC a nivel hepático cooperando con la mutación de KRAS e incrementando el potencial oncológico de las células de CRCm (20). También cabe destacar que la sobreexpresión del receptor c-Met y su ligando HGF se ha correlacionado con estadios avanzados de CRC y pronóstico desfavorable (21). Existen, además, trabajos en líneas celulares de CRC que postulan la sobreexpresión de c-Met constituiría un factor de resistencia a terapias anti-EGFR.

Hasta el momento, se han desarrollado dos estrategias distintas para bloquear esta vía de señalización: anticuerpos monoclonales dirigidos contra el ectodominio del mencionado receptor como AMG 102 y AV-299 (SCH-900105) y pequeñas moléculas inhibidoras tirosin-kinasa como XL 880 (inhibidor dual de c-Met/VEGFR2).

Disponemos ya de datos acerca de un estudio fase Ib/II que explora la combinación de Panitumumab y AMG 102 o AMG 479 en pacientes afectados de CRCm con kRAS no mutado (22). El estudio consistía en una primera fase en que se evaluaba la seguridad y tolerancia de AMG 102 en combinación con panitumumab en distintos niveles de dosis y, una vez establecida la dosis recomendada, se pasó a la parte aleatorizada en la fase II del estudio. La segunda parte del protocolo consistía en un estudio fase II, ciego, multicéntrico en que los enfermos se aleatorizaban a recibir panitumumab en combinación con la dosis recomendada de AMG 102, panitumumab en combinación con AMG 479 o panitumumab asociado a placebo. En una tercera parte del estudio, se incluían aquellos pacientes que hubieran presentado progresión al tratamiento de placebo-panitumumab en la parte II y se aleatorizaban a las dos ramas de tratamiento restantes. Se incluyeron un

total de 11 pacientes en la fase I del estudio que no presentaron toxicidades limitantes de dosis llegando a una dosis recomendada de la combinación de panitumumab 6 mg/kg y AMG 102 10 mg/kg cada 2 semanas. La toxicidad descrita fue principalmente atribuible a panitumumab sin evidenciarse toxicidades grado 4 o 5 relacionadas con el agente investigacional. En la segunda fase del estudio se incluyeron 142 enfermos. En cuanto al objetivo principal de esta parte del estudio (tasa de respuestas objetivas), se evidenció un 21% para la población tratada con pantumumab más placebo, 31% para la combinación con MAG 102 y 22% para la combinación de panitumumab y AMG 479. La SLP fue también favorable los enfermos tratados con la combinación tal y como se puede observar en la tabla 3 siendo de 3'7 meses (IC 95%, 2'5-5'3), 5'2 meses (IC 95%, 3'6-5'4) y 5'3 meses (2'7-5'7) respectivamente.

Mejor respuesta n (%)	Panitumumab/ placebo	Panitumumab/AMG 102	Panitumumab/AMG 479
Respuesta parcial	10 (21)	15 (31)	10 (22)
Enfermedad Estable	17 (35)	19 (40)	18 (39)
Progresión	16 (33)	11 (23)	15 (33)
No evaluable	5 (10)	3 (6)	3 (6)

Tabla 3: Resultados de eficacia del estudio AMG20060447

3.2.3. Inhibidores de la vía del factor de necrosis tumoral

Además de las vías de señalización proliferativas, hay múltiples vías pro o antiapoptóticas en la fisiología de la célula tumoral. Precisamente, favorecer la apoptosis celular, constituye una posible alternativa terapéutica a estudiar. Esto pasaría por bloquear aquellos receptores encargados de vehiculizar el estímulo pro-apoptótico. El ligando TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) actúa

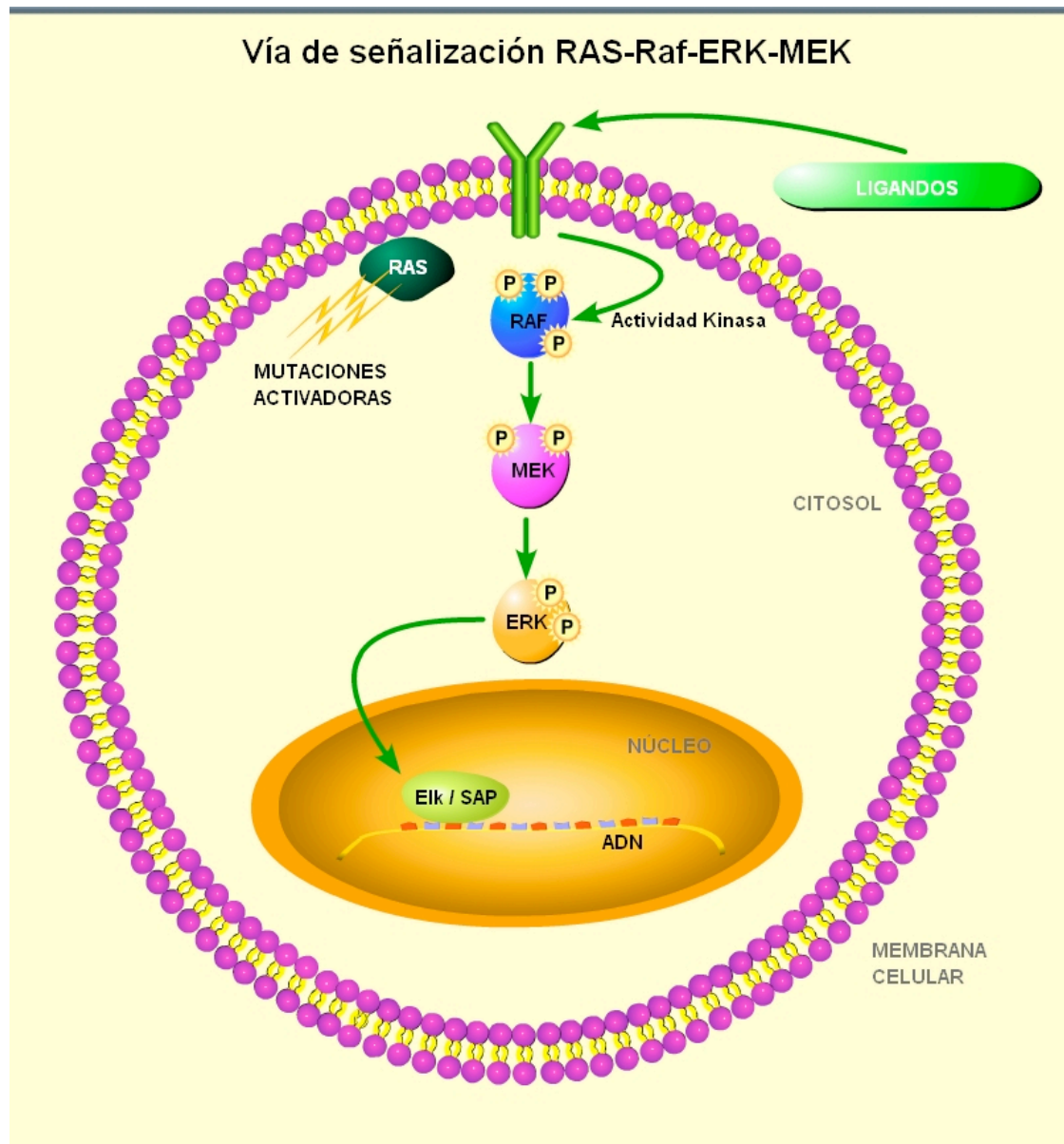
induciendo apoptosis y forma parte de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF). De los 4 receptores para el mismo identificados hasta ahora, TRAIL-R1 y TRAIL-R2 son los que median la señalización una vez se da la unión a TRAIL. Esta vía, se ha intentado bloquear ya sea empleando anticuerpos monoclonales agonistas dirigidos a TRAIL-R1 o TRAIL-R2 o mediante variantes recombinantes de TRAIL *per se*. AMG 655 es un anticuerpo monoclonal humano que se une a TRAIL-R2. Como ya se ha comentado previamente, esta molécula ya se ha explorado en un estudio fase II en mCRC en segunda línea de tratamiento con resultados esperanzadores (16).

4.TERAPIAS DIRIGIDAS A OTROS EFECTORES INTRACELULARES

4.1. Vía RAS-RAF-MAP-quinasa

La vía de señalización de RAS-RAF-MAP-quinasa tiene una implicación fundamental en el control y desarrollo del ciclo celular (figura 5). El núcleo del sistema de transducción de la señal de esta vía está compuesto por una proteína RAS asociada a la membrana y 3 protein-quinasas serina/treonina. RAS pertenece a la superfamilia RAS de GTPasas monoméricas (23).

A semejanza de otras proteínas de unión GTP, RAS actúa en base a dos estados conformacionales distintos. Una forma activada cuando se encuentra unido a GTP y una inactivada cuando la unión es a GDP. Los factores de intercambio del nucleótido de guanina (GEFs) promueven el intercambio del nucleótido unido al estimular la disociación de GDP y la posterior captación de GTP del citosol, lo que produce la activación de RAS. Las proteínas activadoras de GTPasa (GAPs) aumentan la tasa de hidrólisis de GTP unido a RAS y, por consiguiente, producen la inactivación de RAS.



Hay tres proteínas RAS (H-RAS, K-RAS y N-RAS) implicadas en cáncer. Las mutaciones en los genes que codifican estas tres proteínas pueden producir variantes hiperactivas que son resistentes a la estimulación de GTPasa mediada por GAP. Estas alteraciones, bloquean permanentemente las proteínas en sus estados activos cuando están unidas a GTP, lo que finalmente puede promover la desregulación del crecimiento y desarrollo neoproliferativo. Una vez activado (mediante la unión a GTP en células normales o a consecuencia de alteraciones mutacionales en células tumorales), RAS activa una

cascada de fosforilación serina/treonina, compuesta por 3 protein-quinasas activadas por mitógeno (MAP). La vía activada por RAS se inicia con tres proteínas MAP quinasa (RAF), que activan dos proteínas MAP quinasa (MEK), que a su vez, activan una MAP-quinasa llamada ERK. La MAP-quinasa ERK activa una cascada de señalización mediante la fosforilación de diversas proteínas en la célula, incluyendo las proteínas reguladoras de genes y otras proteín-quinasas. Entre los genes activados por esta vía, se encuentran los que se requieren para la proliferación celular, tales como los que codifican las ciclinas G1. Por consiguiente, la activación constitutiva de la cascada de fosforilación puede dar lugar a un comportamiento mitótico inadecuado, que causa el crecimiento no regulado que caracteriza a las células tumorales. La MAP-quinasa RAF actúa en la intersección entre la parte inicial de la vía de señalización, que comprende un receptor tirosin-quinasa y RAS, y la cascada de fosforilación subsiguiente que transduce la señal extracelular hacia el núcleo.

Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en tres proteínas RAF diferentes (ARAF, BRAF y CRAF) que están implicadas en tumores humanos. De éstas, las mutaciones en BRAF son las más frecuentes. Se han llegado a describir mutaciones de BRAF en el 13% de los tumores originados en colon y recto de las cuales, el 99% presentaban transición a V600E (24,25). Ya tenemos evidencia que indica que las mutaciones BRAF podrían actuar como un factor de resistencia a terapia anti-EGFR (26,31). Esto implicaría que las mutaciones BRAF activadas pueden suprimir la inhibición del crecimiento inducida normalmente por el agente terapéutico. De igual modo, también constituiría un marcador pronóstico negativo en pacientes con CCR metastásico y su efecto, al contrario de las mutaciones KRAS, parece no estar limitado a los resultados del tratamiento con cetuximab (27). Por tanto, los fármacos inhibidores de BRAF podrían suponer una

interesante alternativa terapéutica para los pacientes cuyos tumores presenten este tipo de mutaciones.

Pese a que existen distintos fármacos inhibidores de BRAF en desarrollo, Vemurafenib es la droga de la que disponemos más datos clínicos hasta el momento. Se trata de un inhibidor de la forma activada de la enzima serina-treonina quinasa BRAF. En el estudio fase I de la molécula en monoterapia, se trataron 21 pacientes con CCRm portadores de mutaciones en BRAF V600E (28). De los 19 pacientes evaluables para eficacia, uno alcanzó respuesta parcial confirmada y cuatro, respuestas menores. Sin embargo, la eficacia descrita dista de la lograda en otro tipo de tumores con mutación de BRAF V600 como es el caso del melanoma. Se ha postulado, que la inhibición de BRAF causaría una activación mediada por un mecanismo de retroalimentación de EGFR que sería responsable de su continua proliferación cuando es inhibido por BRAF. EGFR muestra una expresión baja en células de melanoma y por lo tanto, éstas no son objeto de dicha activación.

Distintos estudios preclínicos han demostrado que la inhibición BRAF causa una rápida retroactivación de EGFR que ayuda a la proliferación continua de células tumorales de CCR BRAF mutado, y se puede prevenir de forma efectiva mediante la combinación de vemurafenib con fármacos anti-EGFR. Cabe destacar que se demostró que la activación constitutiva de la vía de la vía de señalización PI3K/AKT también presentaba resistencia a vemurafenib en las células de CCR BRAF mutado (29,30). Por tanto, la activación de EGFR como la vía de señalización aberrante PI3K también podría explicar el efecto terapéutico limitado de la monoterapia con el inhibidor BRAF en pacientes con cáncer colorrectal metastásico BRAF mutado. De este modo, dada la evidencia preclínica previamente descrita, se están llevando a cabo distintos estudios fase I que pretenden explorar combinaciones de inhibidores de BRAF con agentes anti-EGFR, con inhibidores de MEK o PI3K o incluso triple terapia.

3.2. Vía PI3K-AKT-MTOR

Como ya se ha mencionado anteriormente, se ha observado las vías KRAS (KRAS/BRAF/MEK) y PI3K (PI3K/AKT/MTOR) son dos conductos principales de crecimiento celular y señalización de la supervivencia en el CCR y en otros tumores. Las dos vías se activan por señales de crecimiento extracelulares, lo que origina vías de señalización que están parcialmente interconectadas y convergen en algunas de las mismas moléculas efectoras. (Figura 6).

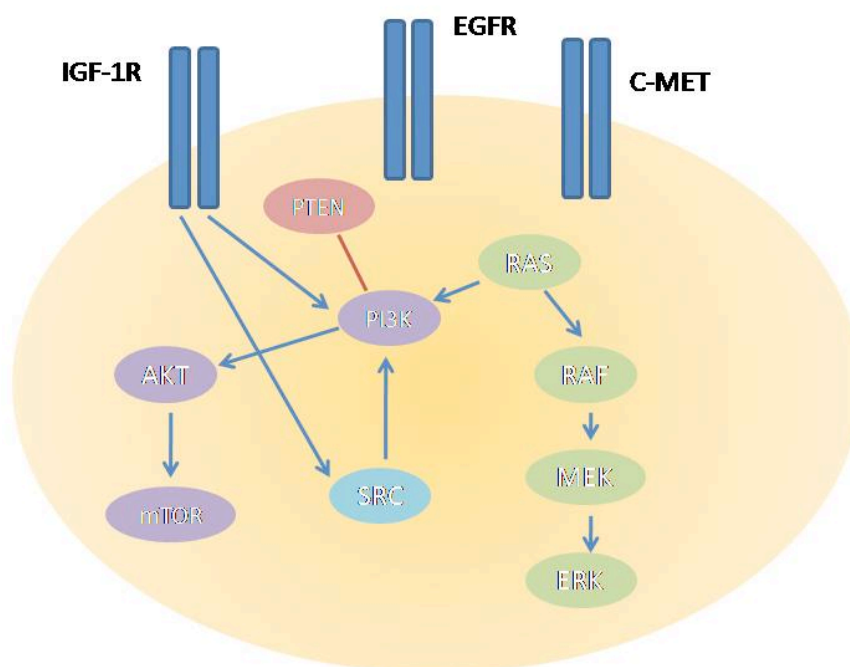


Figura 6: Vía de señalización de PI3K/AKT/MTOR

La desregulación de la señalización de PI3K es frecuente en el CCRm. Se suele producir por mecanismos que incluyen la mutación del gen PIK3CA y el descenso de las concentraciones de producto del gen supresor tumoral PTEN. Se ha observado, además, que estas alteraciones pueden coexistir con otras como las mutaciones de KRAS que, por contra a lo que sucede con BRAF, no serían mutuamente excluyentes (31).

Así pues, los datos clínicos surgidos respaldan la idea de que muchos CCR tienen resistencia intrínseca a los tratamientos dirigidos contra EGFR y de que los mecanismos pueden abordarse mediante la inhibición paralela de la transducción de señales PI3K y KRAS. Siguiendo esta línea de investigación se encuentran distintos estudios abiertos que exploran la combinación de agentes inhibidores de mTOR y PI3K en asociación a inhibidores de MEK o quimioterapia (NCT01347866) (32)

Además, recientemente se ha demostrado que la inhibición de IGF-1R también se podría emplear frente a tumores con mutación en KRAS mutados. Existen trabajos publicados en que, efectivamente, bloquear la actividad KRAS en células de CRC con mutación de KRAS determinaba la activación de la vía PI3K/AKT mediante la supresión del circuito de retroalimentación p70S6K/IRS1 (33). En estas líneas celulares, el tratamiento con inhibidores de MEK promovía la fosforilación de IGF-1R, que se conseguía bloquear mediante el tratamiento con inhibidores de MEK e IGF-1R. Estos datos demuestran que en líneas celulares de CRC KRAS mutado, la principal contribución de la activación de PI3K no es realmente KRAS sino receptores tirosin-kinasa incluyendo IGF-1R. De este modo, puesto que se conoce que la activación de la señalización PI3K/AKT por IGF-1R y otros receptores tirosin-kinasa constituye un importante regulador de la supervivencia y proliferación celular y, en base a los estudios preclínicos previamente descritos, se están desarrollando estudios que exploran la combinación de inhibidores de MEK e IGF-1R en CRC con mutación de KRAS (NCT0156289).

5. CONCLUSIÓN

En definitiva, el futuro del tratamiento del cáncer colorectal resulta prometedor. Tal y como se ha discutido, disponemos ya de evidencia preclínica y clínica de múltiples dianas terapéuticas identificadas y resultados procedentes de estudios farmacodinámicos que arrojan datos de potenciales biomarcadores. Éstos, posibilitaran el poder ser más eficaces en el tratamiento de esta entidad pasando por una terapia personalizada. Conocer la biología tumoral de cada tipo de tumor concreto es crucial para el desarrollo de nuevos fármacos. Por tanto, es de vital importancia estudiar la enfermedad desde un punto de vista molecular en cada momento de su historia oncológica. La obtención de muestras serológicas y tumorales debe ser incorporada necesariamente en el desarrollo de los estudios clínicos y, ofrecer a nuestros pacientes la opción de tratamiento dentro de los mismos, debe constituir una prioridad para garantizar la creciente mejoría del pronóstico de esta patología.

6. BIBLIOGRAFIA

1. De Bono JS, Aschworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature* 2010;467:543-549.
2. Pedersen MW, Jacobsen HJ, Koefoed K et al. Sym004: a novel synergistic anti-epidermal growth factor receptor antibody mixture with superior anticancer efficacy. *Cancer Res* 2010; 15:70588-597.
3. Paz-Ares LG, Gómez-Roca C, Delord JP et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic dose-escalation study of RG7160 (GA201), the first glycoengineered monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2011; 29(28):3783-90.
4. Hu YP, Venkaterwarlu S, Sergina N et al. Reorganization of ErbB family and cell survival signaling after knock-down of ErbB2 in colon cancer cells. *J Biol Chem* 2005;280:27383-27392
5. Kountourakis P, Pavlakis K, Psyrri A et al. Prognostic significance of HER3 and HER4 protein expression in colorectal adenocarcinomas. *BMC Cancer* 2006;6;46.
6. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(7):463-75.
7. Schaefer G, Haber L, Crocker LM et al. A two-in-one antibody against HER3 and EGFR has superior inhibitory activity compared with monospecific antibodies. *Cancer Cell* 2011; 20:472-486.
8. Huang S, Li C, Armstrong EA et al. Dual targeting of EGFR and HER3 with MEHD7945A overcomes acquired resistance of EGFR inhibitors and radiation. *Cancer Res* 2013; 73(2):825-833.

9. Cervantes A, Juric D, Hidalgo M et al. A phase I study of MEHD7945A (MEHD), a first-in-class HER3/EGFR dual-action antibody, in patients (pts) with refractory/recurrent epithelial tumors: Expansion cohorts. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 2568).
10. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ('xenopatients') identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2011; 1(6):508-23.
11. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med.* 2011 7;3(99):99ra86.
12. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1472-1489.
13. Bustin SA, Jenkins OJ. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis and colorectal cancer. *Trends Mol Med.* 2001;7:447-454.
14. Kuwai T, Nakamura T, Sasaki T et al. Targeting the EGFR, VEGFR and PDGFR on colon cancer cells and stromal cells is required for therapy. *Clin Exp Metastasis.* 2008;25:477-489.
15. Reidy D, Vakiani E, Fakih M et al. Randomized, Phase II Study of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Inhibitor IMC-A12, With or Without Cetuximab, in Patients With Cetuximab or Panitumumab-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28: 4240-4246
16. Cohn AL, Tabernero J, Maurel J et al. A randomized, placebo-controlled phase 2 study of ganitumab or conatumumab in combination with FOLFIRI for second-line treatment of mutant KRAS metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2013 Mar 19. Ahead of print
17. Baselga J, Arteaga CL. Critical update and emerging trends in the epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:2445-2459

18. Watkins DJ, Tabernero J, Schmoll H et al. A randomized phase II/III study of the anti-IGF-1R antibody MK-0646 (dalotuzumab) in combination with cetuximab (Cx) and irinotecan (Ir) in the treatment of chemorefractory metastatic colorectal cancer (mCRC) with wild-type (wt) KRAS status. *J Clin Oncol* 29:2011 (suppl;abstr 3501).
19. Sathyanarayanan S, Ayers M, Cunningham D et al. Activity of the anti-IGF-1R antibody dalotuzumab (MK-0646) in KRAS-mutant colorectal cancer: Preclinical and clinical data. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl;abstr 3587).
20. Seiden-Long IM, brown KR, Shih W et al. Transcriptional targets of hepatocyte growth factor signaling and Ki-ras oncogene activation in colorectal cancer. *Oncogene*. 2006;25:91-102.
21. Kammula US, Kuntz EJ, Francone TD et al. Molecular co-expression of the c-MET oncogene and hepatocyte growth factor in primary colon cancer predicts tumor stage and clinical outcome. *Cancer Lett*. 2007;248:219-228.
22. Eng C, Van Cutsem E, Nowara A et al. A randomized, phase Ib/II trial of rilotumumab (AMG102; ril) or ganitumumab (AMG 479; gan) with panitumumab (pmab) versus pmab alone in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary and biomarker analyses. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 3500).
23. Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Mechanisms of cell communication. *Molecular biology of the cell*. 5th edition
24. Forbes, SA, Bhamra G, Bamford S et al. The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). *Curr. Protoc. Hum. Genet*. Ch. 10, Unit 10.11 (2008).
25. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. 2012 18;487(7407):330-7.
26. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin oncol* 208;26:5705-12.

27. Tol J, Nategaal ID, Punt CJ et al. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-9.
28. Kopetz S, Desai J, Chan E et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:3534.
29. Prahallad A, Sun C, Huan S et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF V600E inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;366:100-103.
30. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012;2(3):227-235.
31. De Roock, W., et al., Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The Lancet Oncology*, 2010. 11(8): p. 753-762.
32. Patricia M. LoRusso, Smitha S. Krishnamurthi, John J. Rinehart, et al.: Phase I Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of the Oral MAPK/ERK Kinase Inhibitor PD-0325901 in Patients with Advanced Cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (6).
33. Ebi H, Corcoran RB, Singh A et al. Receptor tyrosine kinases exert dominant control over PI3K signaling in human KRAS mutant colorectal cancers. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4311-21.