

Proyecto CRIS de Cáncer de Páncreas

Investigador: Dr. Mariano Barbacid

Centro: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid



Introducción

El adenocarcinoma ductal de páncreas es un tipo de tumor que representa el 90% de los tumores malignos del páncreas. Se trata de un reto sanitario enorme, por varias causas. Por un lado, es uno de los tumores más agresivos y de progresión más rápida, lo que lleva al estremecedor dato de que el 95% de los pacientes fallecen. Por otro lado, generalmente se diagnostica tarde, y como además no hay tratamientos eficaces, la mortalidad es muy alta. Por estas razones, es el tercer tumor más mortal en España, pues se estima que en 2024 fallecerán casi 8000 pacientes por cáncer de páncreas.

Aunque los tratamientos contra el cáncer han evolucionado mucho durante los últimos años, los tratamientos que se usan de manera habitual contra el cáncer de páncreas siguen basándose en terapias con poca especificidad y considerables efectos secundarios.

El proyecto

Desde hace tiempo se sabe que la mayoría de los tumores de páncreas empiezan con mutaciones en una proteína que controla muchísimos procesos celulares, llamada KRAS. Este es el primer paso de un proceso que continúa con acumulación de otras mutaciones que hacen que las células del páncreas se transformen en tumorales. Esto podría llevar a pensar que un tratamiento contra KRAS podría ayudar a frenar el cáncer de páncreas, el problema es que, al menos hoy en día, no es fácil atacar eficazmente KRAS mediante fármacos.



No obstante, KRAS dirige la función de otras proteínas, así que una estrategia factible sería dirigir los esfuerzos a bloquear a esas otras proteínas para impedir el desarrollo de los tumores.

Esto no es tan fácil como parece. Según esta hipótesis, habría que buscar tratamientos que ataquen proteínas que:

- Estén dirigidas y reguladas por KRAS
- Si las eliminamos o desconectamos los tumores dejen de crecer
- Si las eliminamos o desconectamos las células sanas sobrevivan

Después de años de intenso trabajo, el grupo del Dr. Barbacid encontró dos proteínas que cumplen estos criterios: RAF-1 y EGFR. Pudieron comprobar en modelos de laboratorio que si se elimina simultáneamente estas proteínas la mitad de los tumores de páncreas dejaban de prosperar.

Estos fantásticos resultados son esperanzadores, ya que sugieren que los tratamientos contra EGFR y RAF-1 podrían ser efectivos para los pacientes con cáncer de páncreas. Pero a su vez abren una serie de preguntas. En primer lugar, una proteína puede ser importante por su sola presencia (ya que puede hacer de soporte a otros elementos celulares) o por su actividad (al modificar a otros elementos celulares) ¿Los tumores sin RAF-1 y EGFR se reducen porque estas proteínas no están, o porque no están activas? Es una diferencia sutil pero importante: Apagar la actividad de una proteína es relativamente abordable, pero destruirla mediante fármacos es más complicado (aunque posible).

Otra pregunta que surge es si hay otras proteínas relacionadas con KRAS que podrían ser atacadas mediante tratamientos. Finalmente, hemos dicho que, en modelos de laboratorio, eliminar EGFR y RAF-1 es efectivo contra la mitad de los tumores. ¿Qué pasa con la otra mitad? ¿Qué proteínas se podrían atacar mediante fármacos?

Todas estas preguntas son las que busca responder el ambicioso proyecto apoyado por CRIS "Identificación y validación de nuevas dianas terapéuticas" del Dr. Barbacid.

Por tanto, los objetivos del proyecto son:

- Comprobar en modelos de laboratorio qué es lo que está causando la desaparición de los tumores cuando se elimina EGFR y RAF-1: ¿La eliminación completa? ¿O solamente la ausencia de su actividad?
 - En el caso de que los tumores necesiten solamente la actividad de estas proteínas, se trabajará en el desarrollo de fármacos adecuados.
 - En el caso de que los tumores requieran la presencia completa de la proteína, se trabajará en estrategias terapéuticas para degradar específicamente estas proteínas en los tumores de los pacientes.
- En paralelo se realiza un estudio similar con otras proteínas que están controladas por KRAS. Se hará hincapié en unas proteínas denominadas PI3K y CDK4.
- Finalmente, en los tumores que crecen incluso en ausencia de EGFR y RAF-1 está realizando un screening en busca de nuevas dianas que se puedan tratar.

En resumen, se trata de un proyecto de gran alcance, que puede significar una de las apuestas más importantes para encontrar nuevas terapias para un tipo de cáncer que hoy en día tiene un enorme impacto sobre los pacientes.

Avances recientes

- **De la genética a la terapia: el caso de KRAS**

Como se ha explicado previamente, el gen KRAS, cuya alteración está detrás de la mayoría de los casos de cáncer de páncreas, se descubrió en los años 80 y durante décadas fue considerado imposible de tratar. Sin embargo, en 2021 se desarrolló el primer inhibidor de KRAS para clínica, marcando un antes y un después. Aunque este inhibidor mostró cierta eficacia, no logró resultados superiores a la quimioterapia en cáncer de



páncreas, por lo que no se aprobó para esta enfermedad.

Eliminar KRAS genéticamente, alternativa efectiva en ratones, no es viable en humanos. Por ello, el equipo del Dr. Barbacid decidió ir más allá y explorar otras piezas clave de la ruta de KRAS: RAF-1 y EGFR. De hecho, demostraron que, al eliminar ambos genes en modelos animales, los tumores desaparecían completamente, aunque solo en tumores pequeños y únicamente en el 50% de los casos. ¿Qué estaba ocurriendo? ¿Había algún otro factor que se pasaba por alto?

- **Triple ataque: curación completa sin toxicidad**

Con estas cuestiones en mente, el equipo del Dr. Barbacid descubrió que la clave de la baja efectividad era STAT3, una proteína que actuaba como vía de escape para las células tumorales. Una vez identificada, se incorporó al tratamiento experimental. Además, decidieron sustituir la eliminación de RAF-1 por la de KRAS. Aunque eliminar KRAS genéticamente no es viable en humanos, sí existen inhibidores farmacológicos para esta molécula, lo que facilita su futura aplicación clínica.

El resultado de esta triple eliminación (KRAS, EGFR y STAT3) fue espectacular: en modelos ortotópicos —ratones con tumores humanos de páncreas—, los tumores desaparecieron por completo y en muy poco tiempo. Y aún más sorprendente: tras más de 100 días sin tratamiento, los animales seguían completamente libres de enfermedad y sin toxicidad.

Aunque estos experimentos se hicieron eliminando genes mediante ingeniería genética, el objetivo es reproducir este triple tratamiento con fármacos. Para EGFR y KRAS existen inhibidores disponibles. El problema es el inhibidor de STAT3, actualmente no viable clínicamente por su complejidad y coste. Por ello, el equipo de Barbacid trabaja sin descanso para reemplazar el inhibidor de STAT3 por inhibidores alternativos o moléculas relacionadas, y probar este enfoque en ensayos clínicos. Si se confirma la eficacia y seguridad de esta triple terapia en humanos, estaríamos ante uno de los avances terapéuticos más relevantes jamás logrados en este tipo de cáncer.

- **Más allá del tratamiento: prevención, microambiente y nuevas dianas**

El grupo también ha abierto nuevas líneas de investigación para entender por qué y cómo se origina el cáncer de páncreas, especialmente en personas jóvenes sin factores de riesgo claros, entre los que se observa un aumento alarmante de esta enfermedad. El equipo también investiga cómo factores como el alcohol, el tabaco, una dieta rica en grasas o la microbiota pueden favorecer la aparición del cáncer de páncreas, especialmente en estos pacientes jóvenes. Para ello, emplean tecnologías de última generación que permiten analizar qué genes están activos en cada célula de forma individual, y colaboran con grupos clínicos que disponen de datos de pacientes expuestos a estos factores.

Por otro lado, también estudian el entorno que rodea al tumor, y en concreto, el papel del ácido hialurónico, una sustancia que parece actuar como barrera y dificulta que el sistema inmune acceda al tumor. Eliminarlo podría mejorar la respuesta del organismo y abrir nuevas puertas a la inmunoterapia, un enfoque que hasta ahora ha tenido poco éxito en el tratamiento del cáncer de páncreas.

- **Un avance histórico en uno de los cánceres más agresivos**

Este avance representa un hito sin precedentes en la investigación del cáncer de páncreas. Por primera vez, se ha logrado la curación completa y sin toxicidad de esta enfermedad en modelos preclínicos. Aunque aún queda el desafío de trasladar estos resultados a la clínica, el camino está trazado y es prometedor.

El liderazgo del Dr. Mariano Barbacid, una figura emblemática en la oncología a nivel mundial, ha sido fundamental en este logro. Su visión y dedicación, junto con el apoyo de CRIS Contra el Cáncer, están allanando el camino hacia tratamientos más efectivos y esperanzadores para una de las enfermedades más devastadoras.