INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Páncreas

Investigadores Principales: Dra. Carmen Guerra, Dr. Mariano Barbacid
Instituciones: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid

Introducción

El adenocarcinoma ductal de páncreas es el tipo más frecuente de cáncer de páncreas y representa alrededor del 90 % de los tumores malignos que se originan en este órgano. Se trata de uno de los cánceres más agresivos y difíciles de tratar, tanto por la rapidez con la que progresa como porque, en muchos casos, se diagnostica en fases avanzadas.

A esta dificultad se suma la escasez de tratamientos realmente eficaces, lo que explica que su mortalidad siga siendo muy elevada. De hecho, se estima que cerca del 95 % de los pacientes fallecen a causa de la enfermedad. En España, el cáncer de páncreas se encuentra entre los tumores que más muertes provocan, con cerca de unos 8.000 fallecimientos al año.

El Proyecto

Desde hace años se sabe que la mayoría de los tumores de páncreas comienzan con alteraciones en KRAS, una proteína que controla numerosos procesos celulares. Estas mutaciones son el primer paso de una cadena de cambios que acaba transformando las células normales del páncreas en células tumorales.

En teoría, bloquear KRAS podría frenar la enfermedad. Sin embargo, esta proteína sigue siendo muy difícil de atacar directamente con fármacos. Por ello, una estrategia

alternativa consiste en actuar sobre otras proteínas reguladas por KRAS y que resultan esenciales para el crecimiento del tumor, pero no para la supervivencia de las células sanas.

Tras años de investigación, el grupo del Dr. Mariano Barbacid identificó dos proteínas que cumplen estos requisitos: RAF-1 y EGFR. En modelos experimentales, la eliminación simultánea de ambas consiguió que aproximadamente la mitad de los tumores de páncreas dejaran de crecer. Estos resultados abren una vía terapéutica muy prometedora, pero también plantean nuevas preguntas.

Una de ellas es si los tumores dependen de la actividad de RAF-1 y EGFR o de la presencia de las proteínas completas. Esta diferencia es fundamental: bloquear su actividad mediante fármacos es relativamente factible, mientras que eliminar por completo una proteína requiere estrategias más complejas, como los sistemas dirigidos a su degradación.

Además, todavía es necesario encontrar alternativas para la otra mitad de los tumores, que continúa creciendo incluso cuando se eliminan RAF-1 y EGFR. Para ello, el equipo está estudiando otras proteínas controladas por KRAS, y realizando análisis a gran escala para identificar nuevas vulnerabilidades que puedan convertirse en tratamientos.

Por tanto, el proyecto apoyado por CRIS tiene como objetivos:

- Determinar si los tumores desaparecen por la pérdida completa de RAF-1 y EGFR o únicamente por el bloqueo de su actividad.
- Desarrollar fármacos inhibidores si la actividad de estas proteínas es la responsable del crecimiento tumoral.
- Diseñar estrategias capaces de degradarlas selectivamente si el tumor depende de la proteína completa.
- Evaluar otras posibles dianas reguladas por KRAS.
- Identificar nuevas vulnerabilidades en los tumores resistentes a la eliminación de RAF-1 y EGFR.

En conjunto, este proyecto busca transformar el conocimiento sobre KRAS y sus redes de señalización en nuevas terapias para el cáncer de páncreas, una enfermedad que todavía dispone de muy pocas opciones de tratamiento.

Avances recientes

Un triple ataque logra eliminar los tumores de forma duradera en modelos experimentales

El equipo del Dr. Mariano Barbacid lleva años estudiando qué proteínas de la red controlada por KRAS son esenciales para que el cáncer de páncreas pueda crecer. En trabajos anteriores, los investigadores demostraron que eliminar simultáneamente RAF-1 y EGFR conseguía hacer desaparecer algunos tumores experimentales. Sin embargo, esta estrategia solo funcionaba en aproximadamente la mitad de los casos y

principalmente en tumores pequeños, lo que indicaba que las células tumorales estaban utilizando otras vías para sobrevivir.

Al investigar por qué algunos tumores escapaban al tratamiento, el equipo identificó a STAT3 como una proteína clave en la resistencia. A partir de este hallazgo, diseñaron una nueva estrategia: incorporaron el bloqueo de STAT3 y sustituyeron RAF-1 por la inhibición directa de KRAS. Este cambio resulta especialmente relevante para acercar la terapia a los pacientes, ya que actualmente existen fármacos experimentales capaces de bloquear KRAS, mientras que eliminar completamente RAF-1 mediante medicamentos continúa siendo más complejo.

La nueva combinación ataca así tres de los principales puntos débiles del tumor: KRAS, EGFR y STAT3. KRAS actúa como uno de los grandes motores del cáncer de páncreas; EGFR ayuda a mantener las señales que favorecen su crecimiento; y STAT3 funciona como una vía de escape que permite a las células tumorales resistir cuando las otras rutas están bloqueadas.

La combinación de los tres tratamientos consiguió una regresión completa y duradera de los tumores pancreáticos en distintos modelos experimentales, incluidos tumores humanos implantados en ratones. Una vez finalizado el tratamiento, los animales permanecieron libres de enfermedad durante más de 200 días y no presentaron efectos adversos significativos. Además, durante el estudio no se observó la aparición de resistencias, uno de los principales problemas de las terapias dirigidas contra KRAS.

Estos resultados han sido publicados en la revista científica *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) en el artículo A targeted combination therapy achieves effective pancreatic cancer regression and prevents tumor resistance.

Un gran avance, pero todavía preclínico

Aunque los resultados son muy prometedores, la estrategia sigue en fase experimental. Antes de llegar a pacientes será necesario optimizar los tres componentes de la combinación, confirmar su seguridad y demostrar que pueden administrarse conjuntamente.

Daraxonrasib continúa en desarrollo clínico, pero todavía no existe ningún degradador de STAT3 aprobado. Por ello, el equipo está desarrollando sus propias moléculas dirigidas contra esta proteína. También busca alternativas a afatinib, ya que, aunque está autorizado para algunos tumores de pulmón, puede producir efectos secundarios y no es eficaz por sí solo en cáncer de páncreas.

Entre los siguientes pasos también está comprobar si la triple terapia mantiene su eficacia en tumores más diversos y complejos, incluidos modelos metastásicos y otras muestras derivadas de pacientes, con distintas alteraciones. Esto permitirá identificar qué tumores pueden responder, anticipar posibles resistencias y adaptar el tratamiento a la gran heterogeneidad del cáncer de páncreas.

Una nueva vía frente a uno de los tumores más difíciles de tratar

Por primera vez, una combinación de fármacos dirigida de forma racional contra tres puntos diferentes de la red de KRAS ha conseguido eliminar de manera completa y prolongada tumores pancreáticos experimentales, sin toxicidad significativa ni aparición de resistencias durante el periodo estudiado.

Todavía queda un camino importante antes de saber si esta estrategia será segura y eficaz en personas. Sin embargo, estos resultados demuestran que atacar simultáneamente varias vías esenciales del tumor puede impedir que las células tumorales encuentren una salida para sobrevivir. El proyecto abre así una nueva línea de investigación para avanzar hacia tratamientos más eficaces frente a uno de los cánceres con menos opciones terapéuticas.

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 (los millones de microorganismos que pueblan el organismo) 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.

El liderazgo del Dr. Mariano Barbacid, una figura emblemática en la oncología a nivel mundial, ha sido fundamental en estos avances y el desarrollo del proyecto. Su visión y dedicación, junto al trabajo esencial de los investigadores que forman el equipo, están allanando el camino hacia tratamientos más efectivos y esperanzadores para una de las enfermedades más devastadoras.