Proyecto CRIS de Terapias Dirigidas en Cáncer de Colon Metastásico

Investigador: Dra. Mª Elena Élez
Centro: Vall d'Hebrón Institute of Oncology (Barcelona)

Introducción

El cáncer de colon y recto representa todo un reto social y sanitario. Es el tipo de tumor más diagnosticado en España (más de 43.000 pacientes al año según datos de SEOM), y el segundo que más muertes causa (16.000 pacientes anuales) tras el cáncer de pulmón.

Una de las razones de estos datos es que con frecuencia se diagnostica cuando ya se ha diseminado o, aunque se haya diagnosticado de manera temprana, en un 50% de los pacientes acaba generando metástasis a pesar de los tratamientos.

No todos los tumores de colon son iguales. Existe un subtipo muy agresivo que representa aproximadamente el 10% de los casos, que se caracteriza porque las células tumorales tienen una mutación particular en el ADN, en un gen denominado BRAF. Hasta hace pocos años no había un tratamiento específico contra estos tumores, y la única vía posible se basaba en un tratamiento de quimioterapia, que con frecuencia era insuficiente para controlar la enfermedad.

Gracias a los avances de la investigación recientemente se consiguió desarrollar unos tratamientos que atacan a BRAF y los mecanismos que se alteran por esta mutación. Estos tratamientos, por tanto, tienen gran potencial para los pacientes de cáncer de colon con mutaciones en BRAF. No obstante, pese a que están dando buenos resultados, estos tratamientos no funcionan en todos los pacientes y algunos de los que responden lo hacen solo de manera temporal.
Por eso es fundamental profundizar en los siguientes aspectos:

- Encontrar estrategias para identificar a los pacientes que responderán a los tratamientos dirigidos contra las mutaciones en BRAF.
- Comprender mejor estos tumores para comprender los mecanismos que hacen que estos tumores dejen de responder a los tratamientos dirigidos contra las mutaciones en BRAF.
- Identificar nuevos tratamientos para los pacientes que son resistentes a los tratamientos dirigidos contra las mutaciones en BRAF.

Sólo así seremos capaces de vencer de manera definitiva a estas formas tan agresivas de cáncer de colon.

El proyecto

El grupo de la Dra. Élez está desarrollando un ambicioso proyecto para afrontar los principales retos del cáncer de colon metastásico con mutaciones en BRAF, con tres objetivos principales:

Análisis de la estructura del tejido tumoral como mecanismo de resistencia*:*

Una de las hipótesis del grupo consiste en que los tumores que se vuelven resistentes a las terapias dirigidas se caracterizan por tener una estructura muy diferente a la de otros tumores, con un gran componente de tejido mucinoso. En esta parte del proyecto se estudiarán muestras de tumor de pacientes con mutaciones en BRAF y se compararán las de los tumores sensibles y resistentes a las terapias dirigidas.

Búsqueda de nuevos mecanismos de resistencia:

Además de estudiar el tejido de los tumores se realizará un profundo análisis del ADN y de otros componentes de las células tumorales, para intentar comprender utilizan las células tumorales para volverse resistentes a las terapias. Esto puede dar grandes pistas sobre puntos débiles de estos tumores que se puedan atacar mediante tratamientos específicos.

Una de las estrategias que utilizarán para este objetivo consiste en crear modelos animales con los tumores de los diferentes pacientes. Estos modelos servirán para estudiar los tumores en un entorno biológico muy cercano a la realidad y permitirán probar la eficacia de los nuevos tratamientos.

Validación de biomarcadores de respuesta y resistencia a tratamientos:

El equipo de la Dra. Élez ha identificado una característica de los tumores resistentes que podría usarse para predecir qué pacientes van a responder y cuáles no (lo que denominamos biomarcadores). Han observado que los pacientes cuyos tumores contienen más células con BRAF mutado son las que podrían responder mejor a las terapias. En esta parte del proyecto profundizarán en este concepto e intentarán constatar que esta característica puede ser utilizada en los hospitales para distinguir a los pacientes que responderán mejor a las terapias dirigidas contra BRAF.

En conjunto, este estudio puede proporcionar nuevas herramientas clínicas para un mejor diagnóstico y tratamiento de una de las formas más agresivas de cáncer de colon.

Avances recientes

El desarrollo de este proyecto ha sido muy productivo en el estudio de los tumores con mutaciones en BRAF que no responden a los tratamientos.

Validación de biomarcadores de respuesta y resistencia a tratamientos:
Gran parte de los resultados que están obteniendo se han publicado en revistas científicas internacionales, y además los datos han sido presentados a la comunidad científica y médica internacional en algunos de los congresos más importantes del mundo. Por ejemplo, la Dra. Élez participó en el ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer, donde ha hablado de cómo el análisis del ADN (y otros tipos de material genético) de las células tumorales puede ser muy útil a la hora de determinar cómo tratar a estos pacientes con tal mal pronóstico.
Una prueba de la calidad del equipo investigador de la Dra. Élez es que un miembro de este grupo, el Dr. Javier Ros, tuvo el honor de mostrar parte de los resultados del grupo también en el congreso de la American Society for Clinical Oncology 2022. Además, la Dra. Élez publicó una revisión sobre el estado actual y recomendaciones de tratamientos para pacientes con BRAF alterado en el libro *Educacional de la American Society for Clinical Oncology*.

Entre los resultados más relevantes, se estudió las muestras de un grupo de 76 pacientes que habían recibido tratamientos contra BRAF, entre ellos había pacientes que habían respondido bien, otros peor, y con tasas de supervivencia muy variadas. El estudio reveló que a partir de muestras de sangre (sin necesidad de realizar complicadas biopsias al paciente), se puede determinar si BRAF está alterado en un mayor o menor número de células tumorales. Pero, más importante, aún, se observó que los pacientes con mayor número de células con BRAF alterado, tenían un pronóstico mucho peor.

Se trata de unas conclusiones de gran importancia, porque muestran que un test que se puede hacer a partir de muestras de sangre, y que tiene fácil implementación en la práctica clínica diaria, puede predecir con gran exactitud las alteraciones en BRAF y el pronóstico del paciente. Esto es algo fundamental para poder definir la mejor manera de seguir y tratar a cada paciente. Es por eso que este trabajo ha sido publicado en una de las revistas de cáncer más relevantes, el *Annals of Oncology*.

Por otro lado, se analizaron muestras de otro bloque de 97 pacientes tratados con terapias combinadas contra BRAF y EGFR (otro gen que suele estar alterado en cáncer de colon, como muestra el proyecto de la Dra. Clara Montagut). Tras realizar toda una serie de profundos análisis genéticos, identificaron que las alteraciones en cierto gen en las células tumorales, RNF43, parece estar relacionado con una mejor respuesta a esas combinaciones de tratamientos contra BRAF y EGFR. Nuevamente, se trata de datos fundamentales, ya que si sabemos el estado de RNF43 en los pacientes que van a recibir la combinación de tratamientos, podremos también predecir con gran fidelidad si van a responder o no correctamente. Esto facilita mucho tanto el seguimiento como el tomar decisiones terapéuticas de manera temprana, y redunda en una terapia más adecuada para cada paciente. Los resultados de este estudio son tan relevantes que se han publicado en la prestigiosa revista internacional *Nature Medicine*, una de las más importantes del mundo.

Sin embargo, no todos los factores que influyen en la respuesta a las terapias son tan moleculares. Varias investigaciones recientes empiezan a apuntar que cuestiones como el sexo, la etnia, incluso el estrés emocional puede influir en cómo de eficaz es una estrategia de tratamiento. De hecho, el equipo de la Dra. Élez, en un estudio con 264 pacientes (111 hombres y 153 mujeres), ha observado que las mujeres con más cantidad de

BRAF mutado en sangre se benefician más de las combinaciones de tres fármacos, mientras que los hombres obtienen mejores resultados con combinaciones de solo dos fármacos. Estos resultados tienen que continuar validándose, pero apuntan, al igual que otras muchas evidencias recientes, a que la respuesta de los pacientes a los tratamientos es compleja y depende de una gran cantidad de variables, muchas de las cuales aún no tenemos en cuenta.
Otro dato interesante procede de un grupo de 54 pacientes: aquellos cuyos tumores tenían mayor componente mucinoso (es decir, más mucus, la sustancia viscosa característica de este subtipo de tumores) tardaron más tiempo en que su enfermedad volviera a avanzar. Este dato refuerza la idea de que esta característica del tumor podría convertirse en un nuevo biomarcador, es decir, una señal medible en el tumor que ayude a predecir de antemano qué pacientes se beneficiarán más del tratamiento.
Precisamente apoyándose en el valor de este tipo de análisis de sangre, el equipo ha puesto en marcha un nuevo ensayo clínico, REFISH, para volver a tratar con los fármacos dirigidos contra BRAF a pacientes que ya respondieron bien a ellos en el pasado, siempre que una prueba de sangre confirme que no ha reaparecido la alteración que provoca resistencia. El ensayo comenzó a incluir pacientes en octubre de 2025.

Análisis de la estructura del tejido tumoral como mecanismo de resistencia*:*
Uno de los hitos del proyecto es que la Dra. Elena Élez, gracias a los avances conseguidos en este proyecto, ha podido solicitar y lograr financiación para un ensayo clínico (BRAVE) para pacientes de cáncer de colon con mutaciones en BRAF en el que se utilizarán diversas estrategias terapéuticas para combatir más eficazmente este tipo de tumores.

Este ensayo permitirá la recogida de un gran número de muestras, en las que se está estudiando las características del entorno del tumor, en particular la influencia de los componentes mucinosos a la hora de desarrollar resistencias a los tratamientos. Desde que se puso en marcha, a finales de 2024, el ensayo ha incluido 23 pacientes (cinco de ellos tuvieron que abandonar el estudio por distintos motivos clínicos). El equipo ha recogido 9 biopsias de tejido tumoral (en 4 casos, muestras del mismo paciente antes de empezar el tratamiento y cuando la enfermedad volvió a avanzar) y más de 100 muestras de sangre, de las que se ha extraído tanto el plasma como las células del sistema inmunitario para analizarlas en profundidad.

Para entender qué ocurre en los tumores cuando son tratados con las terapias dirigidas, han creado un gran número de modelos animales con tumores de colon de pacientes (más de 30). Estos modelos sirven para simular con mucha fidelidad lo que ocurre en los pacientes, tanto en el crecimiento de los tumores como cuando los tratamos. Gracias a estos modelos están estudiando por qué al tratar a los pacientes con combinaciones de terapias dirigidas se acumula tanto mucus y los tumores pueden desarrollar resistencia.