



Proyecto CRIS de Cáncer de Páncreas

Investigador: Dr. Mariano Barbacid

Centro: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

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

Durante las primeras etapas del proyecto se han realizado importantes avances:

Comprobación en modelos de laboratorio de los efectos de eliminar RAF-1 EGFR.

El equipo del Dr. Barbacid ha conseguido responder a una de las principales preguntas de este proyecto: Cuando eliminaban EGFR y RAF-1 en modelos animales, la mitad de los tumores de páncreas desaparecían, pero la duda consiste en si se debe a que la proteína no puede realizar sus funciones o porque directamente no está en absoluto.

1. En el caso de RAF-1, extensos estudios en modelos de laboratorio con células y animales han mostrado que no es suficiente con bloquear la actividad de RAF-1 para conseguir los efectos antitumorales. Estos resultados son muy relevantes, ya que explican por qué hasta la fecha los fármacos contra la actividad de RAF-1 han fracasado en los ensayos clínicos. Estos resultados se publicaron en la prestigiosa revista internacional *Cancer Cell*.
2. Ocurre lo mismo con EGFR: Los tumores sólo dejan de desarrollarse si eliminamos EGFR, no si bloqueamos su actividad. Eso sí, han podido comprobar que si se ataca la vez la actividad de EGFR y otras 3 proteínas similares (de la misma familia), sí se observa un efecto terapéutico.

Estudio de proteínas controladas por KRAS, con especial hincapié en PI3K y CDK4.

Como decíamos en la introducción, KRAS controla muchas maquinarias celulares diferentes. Otros de los mecanismos controlados por KRAS son las proteínas PI3K y CDK4.

1. Los investigadores han demostrado en modelos de laboratorio que, si además de eliminar RAF cancelamos la actividad de CD4K, se detiene el crecimiento tumoral y muchos tumores desaparecen. Estos resultados han sido publicados en la prestigiosa revista científica *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*.
2. Experimentos similares para cancelar la actividad de PI3K combinada con la eliminación de RAF-1 o de EGFR mostraron buenos resultados a la hora de eliminar los tumores, pero se producía una toxicidad tan fuerte en los modelos animales que se descartó este enfoque como estrategia terapéutica.

Identificación de nuevas dianas terapéuticas en cáncer de páncreas

Cuando hablábamos de que la mitad de los tumores de páncreas mueren cuando se les elimina EGFR y RAF-1, ¿qué ocurre con la otra mitad? ¿Cómo eliminarlos?

1. Han encontrado varios mecanismos que caracterizan a los dos grupos de tumores, los que responden (Respondedores) y los que no responden (No Respondedores) a la eliminación de EGFR1 y RAF-1. De hecho,



han diseñado una especie de huella dactilar (o “firma”) que según el estado de 57 genes se puede predecir si el tumor es Respondedor o No Respondedor.

2. Han identificado como prometedor un mecanismo desencadenado por una proteína llamada STAT3. En modelos celulares han podido demostrar que, si se elimina completamente esta proteína, tanto los tumores que morían al eliminar EGFR+ RAF-1 como los que no, eran eliminados. Están trabajando actualmente en ver cómo atacar farmacológicamente este mecanismo.

Con los resultados explicados en el apartado anterior, el equipo del Dr. Barbacid ha continuado con las investigaciones en diversos frentes:

Desarrollo de estrategias para degradar mediante fármacos RAF-1 en pacientes:

Ahora que el equipo ha determinado que para conseguir respuestas terapéuticas en pacientes probablemente haya que conseguir eliminar RAF-1 en las células de cáncer de páncreas, los siguientes pasos con diseñar una terapia que consiga destruir esta proteína.

Para ello es imprescindible conocer en detalle esta proteína, a nivel molecular y tridimensional. Esto es fundamental, porque conociendo todos los detalles y recovecos de esa proteína podemos diseñar o un compuesto que ayude a destruirla. Se trata de un proceso muy complejo, que implica realizar cristales con estas proteínas que faciliten el estudio a través de una técnica denominada cristalografía. Hasta la fecha ningún laboratorio había conseguido describir RAF-1 de manera completa a nivel, sino solamente fragmentos, pero el equipo del Dr. Barbacid está llevando a cabo una estrategia que les va a permitir mantener estabilizada RAF-1 para poder estudiarla correctamente, y ser el primer equipo del mundo que la describe a este nivel de detalle.

Estos estudios de la estructura tridimensional de RAF-1, no obstante, ya han permitido determinar que tiene un pequeño espacio donde podría introducirse un compuesto que llevase a la destrucción de RAF-1 y, por tanto, podría funcionar como una potencial terapia. Actualmente están realizando estudios computacionales en gran profundidad para identificar posibles compuestos con potencial para ser una futura terapia. Partiendo de más de 45 millones de compuestos farmacológicos han conseguido quedarse con unos pocos cientos, que durante estudiarán en modelos de laboratorio durante los próximos meses. De hecho, el equipo de investigadores ha dedicado también mucho esfuerzo a preparar estos modelos de laboratorio para que sean lo más óptimos posibles a la hora de determinar qué compuesto tiene más opciones de funcionar en pacientes.

Estudio de la prevención de la aparición del cáncer de páncreas:

Uno de los grandes problemas del cáncer de páncreas es la dificultad para prevenirlo, porque casi siempre los síntomas aparecen cuando el tumor ya está muy avanzado. Por eso otro de los aspectos que quiere estudiar el equipo del Dr. Barbacid es comprender el proceso de formación de estos tumores.

En estos momentos, los investigadores han establecido varios modelos animales de laboratorio que reproducen el proceso de aparición de estos tumores. Uno de estos modelos reproduce, de hecho, el consumo de alcohol crónico y cómo puede llevar a la aparición de cáncer de páncreas. El objetivo de estos modelos de laboratorio consiste en estudiar, a lo largo de todo el desarrollo de la enfermedad, qué es lo que ocurre en las células y cómo acaba estableciéndose un tumor.

Identificación de nuevas dianas terapéuticas en cáncer de páncreas:

Anteriormente se había identificado una proteína llamada STAT3 como una potencial diana para poder atacar mediante fármacos en pacientes de cáncer de páncreas. Como ocurre con RAF-1, es imprescindible eliminarla (no solo inactivarla) para conseguir efectos terapéuticos, algo que, como ya hemos comentado antes, es muy difícil de conseguir en pacientes.

Para poder estudiar en detalle STAT3 en el desarrollo y tratamiento de cáncer de páncreas, el Dr. Barbacid y su equipo han creado un ingenioso modelo animal de laboratorio que desarrolla cáncer de páncreas, pero en el que pueden eliminar STAT3 cuando deseen en las células del páncreas. Este detalle es fundamental, puesto que permite replicar lo que conseguiríamos en pacientes humanos cuando les tratásemos: Los pacientes tienen un tumor



establecido ya, y nuestro objetivo es eliminar STAT3 mediante fármacos. Con este modelo pueden estudiar mejor todo el potencial terapéutico de STAT3.

En paralelo, han iniciado un profundo estudio para encontrar interruptores celulares (llamados kinasas) que cuando se enciendan puedan llevar a la eliminación de STAT3. Esto es muy interesante, porque, aunque es muy difícil diseñar compuestos que eliminen completamente STAT3, sí que es habitual utilizar fármacos que enciendan y apaguen los diferentes interruptores celulares.

Además de estos enfoques, el equipo del Dr. Barbacid también está desarrollando estudios para buscar maneras de intervenir sobre el ambiente en el que se desarrollan las células tumorales. Esto es tremendamente relevante, puesto que, en función de las estructuras, andamiaje que rodee a las células tumorales, presencia o ausencia de vasos sanguíneos, presencia de otras células (incluidas las del sistema inmunitario), las células tumorales pueden crecer de diferente modo, ser más resistentes o incluso ser más proclives a desarrollar metástasis. A través de este estudio pretenden encontrar otras maneras de atacar el tumor que no tan centradas en las células tumorales, sino en el entorno que les rodea.