

ONCOLOGÍA EN MELANOMA FUNCIONA, PERO EN COLON LA HIPERACTIVACIÓN DEL RECEPTOR LIMITA LA EFECTIVIDAD

EGFR, implicado en la no respuesta a vemurafenib en el cáncer de colon

→ Un estudio internacional que se publica en el último número de *Nature* describe el mecanismo por el cual el fármaco vemurafenib no es tan efectivo en cáncer de colon como en me-

lanoma metastásico. Según los datos, la hiperfosforilación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) limita el proceso, aunque puede crear sinergia.

■ **Javier Granda Revilla** Barcelona
El grupo de investigación de cáncer de colon del Instituto Catalán de Oncología (ICO), en Barcelona, ha iniciado una colaboración con el grupo de carcinogénesis molecular del Instituto Nacional del Cáncer de Holanda (NIK), con diferentes proyectos en marcha a largo plazo en este ámbito. Uno de los primeros trabajos conjuntos se publica en el último número de *Nature* y muestra que la falta de respuesta del cáncer de colon a la inhibición de la oncoproteína BRAF V600E se realiza a través de la activación del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR).

La premisa del trabajo es la paradoja que se produce con vemurafenib, muy efectivo en melanoma por su alto porcentaje de mutación específica V600E de BRAF que es la que el fármaco inhibe de manera específica.

Proceso inverso

"Un 8 por ciento de cánceres de colon tienen la misma mutación. En cambio, la eficacia de vemurafenib en ellos es prácticamente nula, con una actividad antitumoral menor del 5 por ciento. El trabajo investiga por qué existe esta discordancia y cómo revertirla farmacológicamente", ha explicado Ramón Salazar, oncólogo médico del ICO y responsable de la unidad de cáncer de colon, tumores neuroendocrinos y ensayos clínicos en fases iniciales.

Los investigadores han conseguido explicar los motivos preclínicos por los que se producía este hecho y en

la actualidad, están diseñando los ensayos para validarlo en la clínica. "Cuando estos modelos preclínicos de líneas celulares se exponen a vemurafenib, existe un mecanismo automático de retroalimentación que hiperfosforila el EGFR y su vía. De este modo, lo que se gana inhibiendo el BRAF se pierde por la hiperactivación inmediata de toda la vía: el motivo es la inhibición de un bucle (*loop*) de retroalimentación negativa. Al hacerlo, es como si se dispusiera de una retroalimentación positiva", señala Salazar, que es además jefe de investigación traslacional corporativa del ICO.

Letalidad sintética

La metodología se basó en un cribado de las genotecas de ARN de interferencia utilizando la tecnología del shARN: se hibridaron las células de la línea celular seleccionada WiDr, un modelo con la mutación V600E de BRAF con las genotecas, que contienen 518 cinasas humanas tratando unas placas con vemurafenib y otras no. Al realizar la secuenciación genómica mediante secuenciación profunda de nueva generación, se observan las cantidades de sondas específicas de shARN.

"EGFR está diferencialmente presente con y sin fármaco: cuando hay fármaco no hay células con EGFR, lo que indica letalidad sintética. Así, si se inhibe con el fármaco a la vez EGFR y V600E, se produce muerte celular y no aparecen las sondas de shARN de EGFR". Esta prueba de concepto cimentó la hipótesis de que



Ramón Salazar, de Instituto Catalán de Oncología, en Barcelona.

EGFR parece ser un objetivo para generar sinergia en combinación con la inhibición de BRAF mediante vemurafenib

EGFR podía ser un objetivo para generar sinergia en combinación con la inhibición de BRAF por vemurafenib.

Tras el cribado, se pasó a la validación con tres modelos de colon BRAF mutados: WiDr, VACO432 y KM20. Se realizaron estudios de tratamiento de placas sólo con vemurafenib, sólo con el anticuerpo cetuximab, con ambos, y también con el inhibidor de EGFR gefitinib.

"Con experimentos bioquímicos funcionales se ha analizado cuál es el mecanismo de este fenómeno de

hiperactivación de fósforo de EGFR cuando inhibimos BRAF y la inhibición de esta hiperactivación cuando se añade cetuximab o gefitinib al vemurafenib.

Combinación sinérgica

En paralelo, se realizaron experimentos clonogénicos para comprobar que lo que ocurre en el ámbito bioquímico tiene una traducción de viabilidad celular y que realmente la combinación de un anti-EGFR y un anti-BRAF V600E disminuye casi a cero la viabilidad celular". Por último, se ha confir-

REVERSIÓN

Según Salazar, el hecho de que en melanoma exista actividad en monoterapia con la inhibición de BRAF se explica "porque es un tumor con muy poca o ninguna expresión de EGFR. Pero, en un modelo de melanoma, hemos transfectado EGFR y hemos demostrado que, al hacerlo, generamos resistencia a vemurafenib. En este modelo, al añadir cetuximab o erlotinib como anti-EGFR, volvíamos a revertir la resistencia".

mado en modelos de xenoinjertos subcutáneos en WiDr y VACO423, dos modelos de colon de BRAF mutados, comprobando de nuevo que la combinación es sinérgica tanto en proliferación como en apoptosis: no sólo disminuye la proliferación celular, sino que también aumenta la apoptosis, como se ha demostrado en el estudio en modelos *in vivo*.

Tras obtener esta doble validación del cribado y en líneas celulares y xenoinjertos *in vivo*, se realizó una nueva validación en modelos de otros tumores como melanoma y carcinoma de tiroides: aquellos con la misma mutación de BRAF pero con niveles altos de EGFR tampoco respondieron a la inhibición de BRAF, pero sí a la combinación de la inhibición de BRAF con la inhibición de EGFR.

TRAUMATOLOGÍA

A mayor peso corporal más riesgo de degeneración discal lumbar

Redacción

Las personas con sobrepeso u obesidad tienen un riesgo más elevado de padecer degeneración de los discos vertebrales lumbares que aquellas con un índice de masa corporal (IMC) normal, según los datos de un trabajo cuyos resultados se publican en el último número de *Arthritis & Rheumatism*. Los estudios de resonancia magnética han observado que un IMC elevado se asocia con un incremento en el número de discos afectados por la degeneración y la gravedad de la lesión.

Análisis global

Los expertos sugieren que en la degeneración discal, una de las causas principales de dolor lumbar, un elevado IMC podría estar directamente implicado, según Dino Samartzis y Kenneth Cheung, de la Universidad de Hong Kong, en China, y directores del análisis.

Entre 2001 y 2009 se reclutó a 2.599 personas con una edad media de 42 años en los que se valoró el IMC y su relación con la presencia, extensión y gravedad de la degeneración de la columna lumbar. La patología fue más frecuente en los hombres que en las mujeres. Además, el 36 por ciento de los estudiados tenían sobrepeso y el 9 por ciento obesidad. En ellos, la degeneración ósea era más visible que en el grupo normopeso, que eran el 48 por ciento, y el de menor peso, el 7 por ciento.



Twitter
views

Jorge Juan Fernández García (@jorgejuan)

Director del Área eHealth y Salud 2.0 del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. Hablará sobre la importancia de las redes sociales en los hospitales.

Para saber cómo seguir la twitterview en directo, entre en www.diariomedico.com/opinion-participacion y lea nuestra guía "Twitter en tres minutos".

PRÓXIMO
Jueves 02
de febrero a las
11:00 h.

