



NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO

Jaime Feliu Batlle

Servicio de Oncología Médica
Hospital La Paz. Madrid

Los avances que se han producido en la biología molecular durante los últimos años han permitido profundizar en el conocimiento de la génesis del cáncer, su progresión, invasión y metastatización. Estos avances han llevado a detectar numerosas alteraciones moleculares específicas de la célula neoplásica y, por tanto, susceptibles de constituir unas nuevas dianas terapéuticas. Recientemente se ha desarrollado una amplia variedad de fármacos dirigidos a inhibir o bloquear específicamente aquellos mecanismos que son esenciales para el crecimiento y la progresión tumoral. Estas nuevas terapias dirigidas difieren de los tratamientos antineoplásicos tradicionales en que actúan más como antiproliferativas que como citocidas, son más selectivas y poseen un mayor índice terapéutico ⁽¹⁾.

Actualmente se están investigando unas 200 posibles terapias dirigidas contra el cáncer, pero si nos ceñimos al cáncer colorrectal (CCR), las que se encuentran en una fase más avanzada de su desarrollo son aquellas relacionadas con los receptores de la membrana y la transducción de las señales, los inhibidores de la angiogénesis y los inhibidores de la COX-2. A ellas cabe añadir otras que todavía se encuentran en una fase más precoz como son las que actúan sobre la apoptosis, los moduladores de las interacciones de la célula con la matriz celular o los agentes que inhiben el ciclo celular.

FACTORES DE CRECIMIENTO Y CRECIMIENTO AUTOCRINO

El receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una glicoproteína de membrana de 170-kd que pertenece a la familia de los EGFR. Estos receptores están formados por un dominio extracelular que se une al ligando, un segmento lipofílico transmembrana y un dominio proteico intracelular con actividad tirosín kinasa. El EGFR se activa mediante homodimerización o por la formación de dímeros con otros receptores de la familia EGFR (heterodimerización). Este proceso conduce a la activación de la tirosín-kinasa y por tanto, a la autofosforilación de residuos tirosina. Este último paso es un proceso clave que inicia una cascada de señales que incluyen las vías Ras/Raf/MEK/ERK, PI3-Akt, MAPK, etc que intervienen en la proliferación celular, en la angiogénesis y en la metastatización ⁽²⁾. Tanto mutaciones en el receptor o en alguno de los genes que intervienen en la transmisión de señales como modificaciones epigenéticas, conducen a un incremento en la actividad de estas vías. Se ha relacionado la sobreexpresión de EGFR con un peor pronóstico tanto en el CCR como en otros tumores. Por todo ello, es lógico que se hayan desarrollado fármacos para bloquear la actividad del EGFR ⁽³⁾.

1. Anticuerpos anti-EGFR (IMC- C225, Cetuximab): Son anticuerpos quiméricos dirigidos contra el EGFR que inducen su dimerización e internalización lo que impide secundariamente la activación de la tirosín kinasa y la posterior cascada de señales. Además, detiene a las células en fase G1 al inducir la expresión de p27kip1, puede inhibir el crecimiento tumoral y posee cierta actividad antiangiogénica ⁽³⁾. El IMC-255 se ha mostrado activo en monoterapia en pacientes resistentes a 5FU y CPT-11 con un 11% de respuestas. Además, en combinación con quimioterapia parece activo tanto en pacientes refractarios, donde asociado al CPT-11 logra un 22.5% de respuestas, como en primera línea, donde en combinación con 5FU-LV-CPT-11 se ha comunicado un 44% de respuestas.

2. Inhibidores de la actividad tirosín-kinasa: Otra estrategia para bloquear la función del receptor se basa en el hecho de que la actividad tirosín-kinasa asociada al receptor desempeña un papel crítico para la progre-

sión de la transmisión de la señal originada en el EGFR. Se han desarrollado pequeñas moléculas que actúan inhibiendo la actividad tirosín-kinasa con lo que evitan la autofosforilación del receptor y la fosforilación de las proteínas que intervienen en la cascada de señales. Los inhibidores pueden ser reversibles o irreversibles. Entre los reversibles se encuentran el ZD 1839 (Iressa), el OSI-774 (Tarceva), el PKI 166 y el GWS572016. Entre los irreversibles figuran el CI-1033 y el EB-569. Aunque el Iressa es el que se encuentra en una fase más avanzada de su desarrollo, todavía no se disponen de datos definitivos sobre su actividad en el CCR.

3. A niveles más inferiores se han identificado otras dianas moleculares implicadas en la transducción de señales procedentes del EGFR como el gen ras, la proteína quinasa C alfa (PKCa), el Raf 1, la vía de activación por mitógenos de la proteína-kinasa, etc. Actualmente se están investigando fármacos dirigidos a bloquear estas vías ⁽⁴⁾ como el R11577 (Zarnestra), el SCH 66336, el ISIS 3521 ⁽⁵⁾, el BAY43-9006, el CI-1040 o el PD184352.

FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR

En el CCR se ha relacionado la densidad de los microvasos con la tasa de recurrencia, metástasis y supervivencia. Entre los posibles factores angiogénicos identificados, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es el más potente y específico. Interviene de forma crucial en la regulación de la angiogénesis de las células normales y de las tumorales.

El Bevacizumab (Avastín) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a VEGF. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo fase II aleatorizado realizado en pacientes con CCR que demostró que la administración de bevacizumab más 5FU-LV en primera línea era superior a 5FU-LV en términos de respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia ⁽⁶⁾. Actualmente están en marcha diversos ensayos clínicos en fase III con bevacizumab y poliquimioterapia.

COX-2

Ciertas mutaciones en el gen supresor APC conduce a su inactivación y secundariamente a una serie de eventos entre los que figuran la acumulación de b-catenina y la activación transcripcional de la expresión de COX-2. La COX 2 se encuentra sobreexpresada en el 40% de los adenomas y en el 85- 90% de los CCR. Los inhibidores selectivos de la COX-2 actúan frenando el ciclo celular e induciendo la apoptosis. Además, poseen un cierto efecto antiangiogénico ⁽⁷⁾.

Se han realizados ensayos en fase II con Celecoxib y Capecitabina y con Celecoxib más 5FU-LV-CPT-11 con resultados prometedores. Además, se han puesto en marcha dos ensayos aleatorizados para estudiar el papel del Celecoxib como tratamiento adyuvante tanto en combinación con quimioterapia como tras ella.

APOPTOSIS

La apoptosis o muerte celular programada, es un proceso que se encuentra regulado mediante dos mecanismos. 1) ligandos y receptores de la superficie celular, y 2) la mitocondria y el citocromo C. Una vez que se ha activado el proceso, con independencia del mecanismo, la vía efectora es la misma e involucra a las caspasas 3 y 7. Existe una estrecha relación entre carcinogénesis y alteración en la regulación de la apoptosis. La resistencia a la apoptosis puede adquirirse de diversas formas, siendo la más conocida por mutaciones del gen p53. Más recientemente se han detectado alteraciones en la expresión de los ligandos inductores de apoptosis como el Fas y el Apo-2/TRAIL , así como alteraciones en la vía PI3-Akt.

Se han investigado diversas estrategias dirigidas a aumentar la apoptosis celular que pueden agruparse en fármacos proapoptóticos y en moduladores de las vías de señalización. Entre los primeros figuran los anticuerpos frente a TRAIL-1, la introducción mediante adenovirus de moléculas proapoptóticas como las caspasas o la apoptina, oligonucleótidos antisentido frente a Bcl-2 (G3139), oligonucleótidos antisentido dirigidos frente a diversos inhibidores de la apoptosis (IAPs), o la introducción mediante adenovirus de genes reguladores de la apoptosis como p53, p16ink4 y FHIT. Entre los segundos se encuentran peque-

ñas moléculas capaces de inhibir Akt, inhibidores de NF-κB como el PG490 o inhibidores del proteasoma como el PS-341⁽⁸⁾.

METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ

Representan una familia de endopeptidasas que regulan el recambio de la matriz extracelular y que están implicadas en el proceso de la invasión tumoral y la metastatización. Se han desarrollado diversos inhibidores de las metaloproteinasas, pero sus resultados en los ensayos clínicos han sido decepcionantes, probablemente porque actúan más como citostáticos que como citocidas. Actualmente se está investigando su empleo en combinación con quimioterapia.

KINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA

El ciclo celular es un proceso que está sujeto a numerosos mecanismos de control. De una forma muy simplificada, el inicio del ciclo celular viene marcado por la fosforilación del gen del retinoblastoma (Rb). La fosforilación de Rb está regulada por un grupo de serín / treonín kinasas dependientes de ciclina llamadas CDKs (kinasas dependientes de ciclina). Las CDKs estimulan la división celular, mientras que sus subunidades reguladoras llamadas ciclinas, actúan como proteínas inhibidoras de las anteriores. A su vez, los complejos CDK/ciclina están regulados de forma negativa por inhibidores del ciclo celular.

Se ha desarrollado un amplio grupo de fármacos que actúan sobre el ciclo celular y que puede agruparse en: 1) moduladores directos: inhiben la función catalítica de las CDK activadas, y 2) moduladores indirectos: alteran el estado activado de las CDK⁽⁹⁾.

La mayoría de estos productos todavía se encuentran en una fase muy preliminar de su desarrollo clínico. Pero del UCN-01 y del flavopiridol comienzan a existir algunos datos.

No es difícil suponer que cuando las nuevas terapias dirigidas alcancen su madurez, antes de iniciar un tratamiento será imprescindible contar con un perfil de expresión génica y/o proteica que identifique aquellas dianas moleculares susceptibles de ser tratadas. Sólo de esta forma estaremos en condiciones de decidir la estrategia terapéutica más adecuada: quimioterapia, nuevas terapias dirigidas o la combinación de ambas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hidalgo M. Targeted therapies. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:XI-XIII.
2. Baselga J, Albanell J. Epithelial growth factor receptor interacting agents. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:1041-1063.
3. De Bono JS, Rowinsky EK. Therapeutics targeting signal transduction for patients with colorectal carcinoma. *Br Med Bull*; 2002;64:227-254.
4. Beeran M, Patnaik A. Targeting intracellular signal transduction. A new paradigm for a brave new world of molecularly targeted therapeutics. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:1089-1100.
5. Cripps MC, Figueredo AT, Oza AM, et al. Phase II randomized study of ISIS 3521 and ISIS 5132 in patients with locally advanced or metastatic colorectal cancer: a National Cancer Institute of Canada clinical trials group study. *Clin Cancer Res* 2002;8:2188-92.
6. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomised trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (5FU)/Leucovorin (LV) with 5FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-65.
7. Toki AT, Masferrer JL. Celecoxib: A specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. *Cancer Control* 2002; 9 (Suppl 2):28-35.
8. Ferreira cg, Epping M, Kruyt FAE, et al. Apoptosis: target of cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2002;8:2024-34.
9. Senderowicz AM. Cyclin-dependent kinases as new targets for the prevention and treatment of cancer. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002;16:1229-1253.