

Vías de señalización del cáncer: oncogenes

Fabrizio Racca¹, Rafael Morales-Barrera^{1,2}, Cristina Suárez^{1,2}, César Serrano²,
Claudia Valverde^{1,2}, Joan Carles^{1,2,3}

¹ Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

² Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona

³ Departamento de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona

Nefrología Sup Ext 2018;9(1):2-5

En los últimos años, el cáncer ha pasado de ser un tema tabú a ser un tema médico de la máxima actualidad. Este cambio se ha producido no solo en las ciencias médicas sino también en la sociedad en general. Dicho cambio no es más que un reflejo de que se trata de uno de los grandes retos médicos a los que nos enfrentamos en nuestro día a día¹.

El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado de una forma muy importante en los últimos años gracias al conocimiento que nos ha aportado la biología molecular. Su aportación ha consistido fundamentalmente en entender que el cáncer es una enfermedad genética. Aunque también hemos podido demostrar que existen otras desregulaciones que no están propiamente en las células sino también en el microambiente celular y en la matriz extracelular, y que pueden ser igual o más importantes que las alteraciones producidas en las células²⁻⁴.

A lo largo de estos años se han desarrollado numerosas y variadas estrategias para el tratamiento del cáncer, desde los "clásicos" citotóxicos a las más innovadoras terapias dirigidas frente a alteraciones moleculares o una de las grandes promesas en la actualidad, como es la inmunoterapia^{5,6}.

Cuando hablamos de fármacos citotóxicos, debemos remontarnos al descubrimiento del ADN en 1953, más exactamente el 25 de abril de ese año, cuando se publica en la revista *Nature* el artículo de James Watson y Francis Crick⁷, quienes hacen mención por primera vez al hallazgo

del complejo que abarca esta estructura molecular en forma de doble hélice unidas por bases proteicas y que contenía el programa genético de todos los organismos vivos. Este hallazgo llevó a grandes avances en la interpretación, no solo de las enfermedades en sí, sino además del posible desarrollo de nuevos tratamientos. Por aquel entonces, el conocimiento de los mecanismos responsables del desarrollo del cáncer y sus opciones terapéuticas eran más que limitadas y se entendía su desarrollo a partir de la transformación maligna de una célula y posterior crecimiento y multiplicación celular de forma incontrolada.

El abordaje terapéutico clásico de tratamiento, no individualizado, comienza con los diagnósticos clínico, radiológico y patológico⁸ y, posteriormente, el tratamiento de citorreducción. Por todos estos motivos es tan importante la evaluación de la respuesta en oncología.

Cuando hablamos de la respuesta al tratamiento con este tipo de fármacos citotóxicos debemos enunciar la hipótesis de Norton-Simon⁹, que afirma que la tasa de muerte de células cancerosas como consecuencia del tratamiento es directamente proporcional a la tasa de crecimiento tumoral en el momento del tratamiento. Ahora bien, el principal problema del tratamiento antineoplásico es el estrecho margen terapéutico, con lo que el problema de la toxicidad está a la orden del día.

En los últimos años, y con el conocimiento genómico de las células tumorales, se han desarrollado nuevos tratamientos conocidos como terapias dirigidas o *targeted therapies* en inglés¹⁰. El objetivo de estos es la identificación de las mutaciones *driver* (conductoras) en el tejido tumoral, es decir, alteraciones moleculares características

Correspondencia: Joan Carles

Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona.

jcarles@vhio.net

que permiten el crecimiento y desarrollo tumorales¹¹. Estas mutaciones pueden estar presentes tanto en el ámbito somático, es decir, las que se identifican en el tejido tumoral propiamente dicho, de tipo no hereditario, como en la línea germinal, las que se evidencian tras un análisis molecular en una muestra de tejido no tumoral, como una muestra de sangre, y que son heredables y pueden causar síndromes de cáncer familiar. Además, el hallazgo de dichas alteraciones nos puede ayudar a identificar tratamientos específicamente dirigidos frente a ellas.

Un concepto que debemos remarcar son los términos de genes supresores y oncogenes. Los primeros se encuentran en las células normales y su función es inhibir la proliferación celular excesiva, con lo cual, una alteración en su conformación, ya sea una mutación o una deleción de un gen supresor tumoral, aumenta la probabilidad de que se desarrolle una neoplasia. Los oncogenes son genes anormales o activados que proceden de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogén, y estos estarían relacionados con la transformación de una célula normal en una célula tumoral¹².

En el año 2011, Hanahan y Weinberg¹³ publican en la prestigiosa revista *Cell* el artículo titulado “Hallmarks of Cancer: The Next Generation”, en el cual analizaban las características del cáncer y las distintas capacidades biológicas que adquieren durante el desarrollo de esta enfermedad. Las que se mencionaban como más importantes son el mantenimiento de la señalización proliferativa, la capacidad de eludir los supresores del crecimiento tumoral, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir la angiogénesis y activar la invasión y la metástasis. Además, introducían términos de gran relevancia como la inestabilidad del genoma y el “microambiente tumoral”.

Esto ha permitido que dispongamos de una mayor información, no solo clínica o fisiopatológica, sino también en el área de la genética o la medicina molecular¹⁴. Todos estos hechos nos llevan al desarrollo de una nueva medicina, que hemos denominado medicina personalizada y que se basa en 3 pilares fundamentales, como son: el paciente, con sus características físicas, genéticas y patológicas; la enfermedad en sí, con las diferentes histologías y sus bases moleculares, y por último el basado en la farmacogenética,

la farmacocinética y la farmacodinamia¹⁵. La finalidad de este tipo de medicina no es otra que conseguir que a cada paciente con su patología particular se le administre el fármaco y la dosis óptima, en el momento y las condiciones más adecuadas.

Por lo tanto, cuando hablamos de medicina personalizada o medicina de precisión, debemos destacar que, hoy en día, en el genoma humano existen aproximadamente 30.000 “dianas terapéuticas”¹⁶, pero solo existen entre un 20-50% de fármacos dirigidos frente a estas. La mayoría de estas dianas se caracteriza por la presencia de un sitio activo (hidrófobo) en la molécula, que permite la modulación de la diana con dicho fármaco.

A continuación se expone una serie de ejemplos en relación con estas dianas terapéuticas como ejemplos de medicina personalizada.

El primer fármaco que nos gustaría comentar es el imatinib¹⁷, cuya diana terapéutica es la translocación ABL-BCR, que afecta a los cromosomas 9 y 22, conocida también como translocación Philadelphia y que se encuentra en aproximadamente el 90% de enfermos que padecen una leucemia mieloide crónica. A finales de los años noventa se desarrolló este fármaco como un inhibidor de la tirosinquinasa que inhibía la proliferación de las células hematopoyéticas que presentaban dicha translocación. El tratamiento con imatinib produce un porcentaje de respuestas definido como negativización de la translocación Philadelphia que es superior al 90% y con unas tasas de recaída anual de solamente el 4%. Naturalmente, todo ello ha producido un impacto en la supervivencia de estos pacientes.

Poco después, en el año 2000, se evidencia que este fármaco es también activo en otros tumores y con otras alteraciones moleculares. Entre ellos están los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)¹⁸, que en un 86% presentan mutaciones en c-KIT (78,5%), mayormente en el exón 11, y también mutaciones en PDGF-R (7,5%). Este tumor, que además es el sarcoma más frecuente, se consideraba quimiorresistente y la cirugía era el único tratamiento efectivo. El pronóstico de los enfermos cuando recaían era inferior a los 6 meses. Con el advenimiento del imatinib, el pronóstico de estos enfermos con enfermedad diseminada

ha mejorado radicalmente, con respuestas de más del 80% y supervivencias medias de más de 3 años. Actualmente se describe que un 15-20% de los enfermos con enfermedad metastásica se encuentran vivos más allá de los 10 años

Otro ejemplo es el crizotinib¹⁹, un inhibidor selectivo de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) y de c-MET, este último presente en numerosos tipos de tumores, como el carcinoma renal tipo papilar hereditario I, el carcinoma microcítico (13%) y no microcítico de pulmón (8%) o el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (10%). En el carcinoma no microcítico de pulmón, la translocación de ALK se encuentra presente en alrededor de un 5% de todos ellos. Además, en enfermedad diseminada presenta una tasa de respuestas superior al 70%, frente al 30% de respuestas de la quimioterapia clásica.

Por último, es importante mencionar a la familia de los genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER), compuesta por 4 miembros (HER1 a HER4), con gran implicación en el tratamiento dirigido frente a estos²⁰. Debemos destacar fármacos como erlotinib o gefitinib en el carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutados, cetuximab en pacientes con adenocarcinoma de colon, pero en su estado no mutado, o en tumores de cabeza y cuello, o el papel que juegan trastuzumab y pertuzumab en el cáncer de mama metastásico HER2 positivo. También es importante subrayar que estos fármacos presentan característicamente efectos adversos, como el exantema cutáneo, con una incidencia entre el 75 y el 80%, junto a otras toxicidades, como gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos o anorexia), o, menos frecuentes pero características, como hipomagnesemia, debido a que interacciona con la bomba reguladora de magnesio en los túbulos renales²¹⁻²³.

Uno de los problemas en la consolidación de la medicina personalizada es la heterogeneidad tumoral inter- e intrapaciente, la conformada por diferentes grupos de subpoblaciones celulares, con distintos grados de diferenciación, proliferación y capacidad metastásica y, por ende, diferente grado o tipo de respuesta a las terapias, como por ejemplo las mutaciones en PTEN, FOXA1 o BRCA en el cáncer metastásico de próstata resistente a la castración^{24,25}. Por lo cual, ante estos inconvenientes, se plantea el estudio de biomarcadores de evolución o respuesta a las estrategias tera-

péuticas mediante determinación de ADN en plasma (biopsia líquida), en el que se pueden identificar mecanismos de resistencia a tratamientos dirigidos, como mutaciones, pérdida de heterocigosidad, polimorfismos o metilación de algunos genes. Estos se pueden determinar por diferentes métodos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la secuenciación génica (NGS o BEAMing) o la determinación de células circulantes del tumor (CTC)²⁶.

A manera de conclusiones, podemos afirmar que el cáncer es una enfermedad heterogénea y muy compleja, en la que tienen un papel muy importante las alteraciones genéticas celulares y el microambiente del estroma constituido tanto por vasos sanguíneos, que nos facilitan el aporte nutricional de los tumores, como la inmunidad, que permite el control de la enfermedad. El conocimiento de todos estos factores, así como de otros todavía no bien conocidos, permitirá desarrollar y expandir la medicina de precisión para todos nuestros enfermos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winslow R. Major shift in war on cancer. *Wall Street Journal*. June 6, 2011.
2. DeVita VT, Hellman T, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
3. Gerling IC, Solomon SS, Bryer-Ash M. Genomes, transcriptomes, and proteomes: molecular medicine and its impact on medical practice. *Arch Intern Med*. 2003;163:190-8.
4. Allen A. Epigenetic alterations and cancer: new targets for therapy. *IDrugs*. 2007;10:709-12.
5. Grem JL, De Carvalho M, Wittes RE, Alegra CJ. Chemotherapy: the properties and uses of single agents. En: Macdonald JS, Haler DG, Mayer RJ, editors. *Manual of Oncologic Therapeutics*. Philadelphia: JB Lippincott; 1995. p. 80-137.
6. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with

- advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, Phase III study. *Lancet Oncol.* 2011;12:735-42.
7. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature.* 1953;171:737-8.
 8. Eckhardt S. Diagnosis, Staging, and Principles of Management. En: Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR, Bosch FX, editors. *Manual of Clinical Oncology.* Geneva: Springer-Verlag; 1990. p. 90-107.
 9. Norton L, Simon R, Brereton JD, Bogden AE. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature.* 1976;264:542-5.
 10. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363:301-4.
 11. Burger H, Den Bakker MA, Kros JM, Van Tol H, De Bruin AM, Oosterhuis W, et al. Activating mutations in cKIT and PDGFR alpha are exclusively found in gastrointestinal stromal tumors and not in other tumors overexpressing these imatinib mesylate target genes. *Cancer Biol Ther.* 2005;4:1270-4.
 12. Gómez L, González Barón M. Genes supresores de tumores. En: González Barón M, Ordóñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E, De Castro J, editores. *Oncología Clínica, fundamentos y patología general.* 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1998. p. 71-9.
 13. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100:57-70.
 14. Collins FS, Hamburg MA. First FDA authorization for next-generation sequencer. *N Engl J Med.* 2013;369:2369-71.
 15. Mangravite LM, Thorn CF, Krauss RM. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment. *Pharmacogenomics J.* 2006;6:360-74.
 16. Moghal N, Sternberg PW. Multiple positive and negative regulators of signaling by EGF-receptor. *Curr Opin Cell Biol.* 1999;11:190-6.
 17. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al; International ST1571 CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002;346:645-52.
 18. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, Ryan CW, von Mehren M, Benjamin RS, et al. Phase III Randomized, Intergroup Trial Assessing Imatinib Mesylate At Two Dose Levels in Patients With Unresectable or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing the Kit Receptor Tyrosine Kinase: S0033. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):626-32.
 19. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9.
 20. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene.* 2000;19:5548-57.
 21. Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, Valero P, Garcia-Giron C, Velasco A, et al. Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol.* 2005;16:1081-6.
 22. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New Engl J Med.* 2012;366:109-19.
 23. Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2006;66:3992-5.
 24. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet.* 2012;44:685-9.
 25. Robinson D, Van Allen E, Wu Y, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2015;161:1215-28.
 26. Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC, et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol.* 2004;164:35-42.