

## NOTA DE PRENSA

### SE DESCUBREN NUEVAS ESTRATEGIAS PARA DESARROLLAR TERAPIAS EFECTIVAS CONTRA EL CÁNCER DE PÁNCREAS

- *El equipo del Dr. Barbacid consigue, por primera vez, que desaparezcan totalmente cánceres ductales de páncreas en un modelo experimental.*
- *Este hallazgo ha sido posible combinando la eliminación de dos dianas moleculares, EGFR y c-RAF, mediadoras de las señales de KRAS, el oncogén responsable de la iniciación de más del 95% de este tipo de tumores.*
- *En este trabajo también se describe cómo la inhibición de estas dos dianas evita la proliferación de 9 de cada 10 tumores de páncreas humanos.*
- *Si bien ya existen inhibidores contra el EGFR, el reto para la próxima década será descubrir fármacos eficaces contra la segunda diana: c-RAF.*
- *Además, será necesario seguir investigando para descubrir dianas adicionales para conseguir la regresión total de todos los tumores de pancreas.*
- *El proyecto ha sido financiado por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), entre otros.*

Madrid, 9 de abril de 2019.- El Dr. Mariano Barbacid, jefe del Grupo AXA- CNIO de Oncología Experimental de la FSP CNIO adscrita al Instituto de Salud Carlos III, organismo del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, profesor y miembro del Comité de Dirección del Máster de Oncología Molecular MOM, y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), han presentado hoy los resultados de uno de los trabajos más importantes realizados en la investigación contra el cáncer de páncreas: **“Regresión completa de los adenocarcinomas ductales pancreáticos avanzados tras la inhibición combinada de EGFR y c-RAF”**.



Te escuchamos.



Te guiamos.



Te ayudamos.

La AECC está enfocada en la financiación de proyectos de investigación de calidad que permitan la identificación de nuevas estrategias terapéuticas y de opciones diagnósticas que mejoren la supervivencia de los pacientes y reduzcan los efectos secundarios de los pacientes de cáncer. Durante la presentación de los resultados, la Dra. Marta Puyol, directora de investigación de la AECC, señaló que *“este es un claro ejemplo de un resultado innovador y rompedor que podrá marcar una nueva era en el abordaje y tratamiento de un cáncer tan agresivo como es el cáncer pancreático”*. *“El objetivo de la AECC -continúa Marta Puyol- es promover el trabajo coordinado y multidisciplinar de los investigadores para poder abordar el problema del cáncer desde distintas perspectivas, pero con un objetivo común: vencer la enfermedad”*. El proyecto del Dr. Barbacid es uno de los 334 proyectos que actualmente está financiando la AECC por un total de 56M€.

Según ha comentado el Dr. Barbacid, *“durante los últimos cinco años, nuestro laboratorio ha desarrollado una nueva generación de modelos de ratón genéticamente modificados que han permitido, por un lado, evaluar el efecto terapéutico de dianas moleculares en ratones portadores de tumores avanzados y, por otro, identificar posibles efectos tóxicos al eliminar o inhibir estas dianas de forma sistémica en todo el organismo”*.

## Resumen del trabajo

### El adenocarcinoma ductal de páncreas

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) es una de las formas más agresivas de cáncer y una de las que más se resiste a los tratamientos actuales, ya sean de Medicina Personalizada o de Inmunoterapia. En la actualidad, la curación de los ADPs se limita prácticamente a aquellos casos en los que el tumor está localizado y puede ser eliminado quirúrgicamente, lo que representa menos de un 10% de los pacientes.

Según los últimos datos demográficos obtenidos en los Estados Unidos, el cáncer de páncreas **es ya la tercera causa de muerte en EEUU**, solo detrás del cáncer de pulmón y colon, habiendo superado a la mortalidad causada por los cánceres de mama. En España, según el **Observatorio del Cáncer de la AECC**, se registran unos 4.000 casos anuales, lo que representa el 2,2% de los tumores masculinos (2.129 casos) y el 2,7% de los femeninos (1.750). Es un tumor ligeramente más frecuente entre los hombres que entre las mujeres. La incidencia en nuestro país se puede considerar media (tasa ajustada mundial en 2002: 6,6 nuevos casos/100.000 habitantes/año en hombres y 3,9 en mujeres), pero con un ascenso muy importante que se inició en los años 50 y que continúa en la actualidad con cifras que desvelan los altos índices de mortalidad de esta enfermedad.



Paradójicamente nuestro conocimiento acerca del ADP ha aumentado exponencialmente en los últimos años tanto a nivel celular como molecular. En la gran mayoría de los casos (>95%) la mutación iniciadora tiene lugar en el oncogén KRAS. A medida que estas lesiones progresan en malignidad se van acumulando otras mutaciones, sobre todo en genes supresores tumorales, principalmente TRP53, CDKN2A y SMAD4.

### **Regresión completa de adenocarcinomas ductales pancreáticos avanzados en un modelo experimental**

En este trabajo se ha evaluado el potencial terapéutico de dos dianas implicadas en la señalización de las oncoproteínas KRAS. Se trata del receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR en sus siglas inglesas, y la quinasa c-RAF. Para ello, se ha utilizado una nueva generación de ratones genéticamente modificados inducidos por las mismas mutaciones responsables de la mayoría de los tumores humanos. KRAS y TP53, y que reproducen fielmente la historia natural de estos tumores. Gracias a estos modelos experimentales ha sido posible por primera vez, eliminar dianas terapéuticas en ratones portadores de tumores ADPs de alto grado y de forma sistémica, es decir en todo el organismo (no solo en tejido tumoral como en muchos otros estudios).

La eliminación de cada una de estas dianas por sí solas no produjo ningún efecto terapéutico. Sin embargo, cuando se eliminaron ambas dianas simultáneamente se pudo comprobar que un porcentaje importante de tumores ADP de alto grado, no sólo dejaron de crecer, como suele suceder en la mayoría de los modelos experimentales, sino que en unas semanas **desaparecieron completamente** (ver figura 3 en el trabajo original).

Este efecto terapéutico no había sido observado previamente en ningún modelo experimental de ADP in vivo.

### **Ausencia de toxicidades significativas**

Igualmente importante, el equipo del Dr. Barbacid pudo observar que la eliminación sistémica del EGFR y de c-RAF sólo produjo una toxicidad menor ya observada en pacientes tratados con inhibidores del EGFR, como Gefitinib o Afatinib y que consiste en una dermatitis fácilmente controlable (ver figura 2 en el trabajo original). La eliminación concomitante de c-RAF no indujo ninguna toxicidad adicional. Por lo tanto, la terapia combinatoria basada en la inhibición simultánea de EGFR y c-RAF debería de ser bien tolerada por los pacientes de cáncer.



**Efecto terapéutico en 9 de 10 tumores de páncreas humanos (modelos PDX)** Según se describe en este trabajo (ver figuras 7 y 8), esta terapia también dio resultados positivos en 9 de 10 modelos PDX (*patient-derived xenografts*) obtenidos de pacientes con cáncer de páncreas mantenidos en ratones inmunodeficientes. Aunque el éxito de terapias experimentales en modelos PDX no es garantía de que funcione en pacientes, esta actividad se considera como un paso previo esencial para el desarrollo de ensayos clínicos.

### **Retos para la próxima década**

Desgraciadamente, el proceso de transferencia de estos resultados a la clínica no va a poder ser inmediato debido a que, si bien existen muy buenos inhibidores del EGFR, no existen inhibidores capaces de bloquear la actividad de c-RAF y por lo tanto, aún no es posible reproducir farmacológicamente los resultados experimentales obtenidos con la eliminación génica de EGFR y c-RAF. Durante la rueda de prensa se discutirán posibles estrategias terapéuticas para el desarrollo de inhibidores selectivos no tóxicos de c-RAF

### **Tumores resistentes**

Por último, es importante subrayar que no todos los tumores, tanto murinos como humanos, respondieron a esta terapia, un dato que pone de manifiesto la gran heterogeneidad que presentan los ADPs. Los estudios de perfiles transcripcionales descritos en este trabajo revelaron diferencias de expresión de más de 2000 genes entre los tumores que respondieron y los que no respondieron a la terapia.

La identificación de dianas adicionales a partir de estos perfiles es sin duda un importante reto para poder incrementar el armamentarium terapéutico con el que combatir aquellos tumores de páncreas que no respondan en la clínica a la terapia combinada contra EGFR y c-RAF.

### Financiación

Este trabajo ha sido posible en parte, gracias a la financiación proporcionada por:

- *Asociación Española contra el Cáncer* (Proyecto GC16173694BARB) a los grupos de investigación de Mariano Barbacid, Alfredo Carrato (Hospital Ramón y Cajal) y Bruno Sainz Jr. (Universidad Autónoma de Madrid)
- European Research Council (Consejo Europeo de Investigación) (Advanced Grants ERC-AG/250297-RAS AHEAD y ERC-AG/695566-THERACAN) a Mariano Barbacid
- Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto SAF2014-59864-R) a

Mariano Barbacid

- Endowed Chair del AXA Research Fund a Mariano Barbacid
- Beca de Formación de Personal Universitario a la Dra. María Teresa Blasco (actualmente en el IRB de Barcelona)
- Contrato Juan de la Cierva a la Dra. Carolina Navas

La financiación de los otros investigadores que han colaborado en este proyecto puede obtenerse en la sección de *Acknowledgements* del trabajo publicado en Cancer Cell

<p><b>Paulina Aceves</b> <b>Actitud de Comunicación</b> <a href="mailto:paulina.aceves@actitud.es">paulina.aceves@actitud.es</a> Tel: 91 302 28 60 Móvil: 659 18 75 89</p>	<p><b>Esther Díez</b> Responsable de Comunicación <b>AECC</b> <a href="mailto:esther.diez@aecc.es">esther.diez@aecc.es</a> Tel: 91 310 82 65 Móvil: 667 11 36 16</p> <p><b>Desireé Fina</b> <b>Apple tree communications</b> <a href="mailto:des@homeatc.com">des@homeatc.com</a> Tel: (+34) 91 319 05 15 Móvil: 650 902 474</p>
--	--

### La AECC, 66 años de experiencia en la lucha contra el cáncer

La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) es la entidad de referencia en la lucha contra el cáncer desde hace 66 años. Dedicamos nuestros esfuerzos a mostrar la realidad del cáncer en España, detectar áreas de mejora y poner en marcha un proceso de transformación social que permita corregirlas para obtener un abordaje del cáncer integral y multidisciplinar. En su ADN está estar al lado de las personas por lo que su trabajo también se orienta a ayudarlas a [prevenir](#) el cáncer; estar con ellas y sus familias durante todo el proceso de la [enfermedad](#) si se lo diagnostican; y mejorar su futuro con el impulso a la investigación oncológica. En este sentido, a través de su Fundación Científica, la [AECC](#) aglutina la demanda social de [investigación contra el cáncer](#), financiando por concurso público programas de investigación científica oncológica de calidad. Hoy en día, es la entidad social y privada que más fondos destina a investigar el cáncer con 56 millones de euros destinados a 334 proyectos en desarrollo desde 2011.

La AECC integra a pacientes, familiares, personas voluntarias y profesionales que trabajan unidos para prevenir, sensibilizar, acompañar a las personas afectadas y financiar proyectos de investigación oncológica que permitirán un mejor diagnóstico y tratamiento del cáncer. Estructurada en 52 Sedes Provinciales, y presente en más de 2.000 localidades españolas, cuenta con más de 23.000 personas voluntarias, más de 388.000 socios y casi 1.000 profesionales.

Durante el 2018, la AECC ha atendido a 490.981 personas afectadas por la enfermedad.



Te escuchamos.



Te guiamos.



Te ayudamos.