



Institut Hospital del Mar
d'Investigacions Mèdiques

Oncòlegs de l'Hospital del Mar identifiquen un nou fàrmac per al càncer de colon metastàtic

Aquest nou fàrmac -Sym004- és un mix d'anticossos, i s'ha demostrat que funcionen, tant in vitro com in vivo, encara que hi hagi mutacions als receptors i de manera més potent

Els resultats d'aquest estudi han estat possibles gràcies al descobriment previ i la patent de les mutacions de l'oncogen EGFR en càncer de colon per part d'aquest grup de l'Hospital del Mar

El proper dijous, 31 de març, es celebra el dia mundial contra el càncer de colon, la primera causa de mort per càncer quan sumem homes i dones, amb una incidència que va en augment any rere any

Barcelona, 28 de març de 2016

Un estudi internacional liderat per metges de l'Hospital del Mar i investigadors de l'IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), suma un nou fàrmac anti-EGFR al fins ara limitat arsenal terapèutic existent contra el càncer de colon metastàtic. Es tracta d'una nova generació de fàrmacs que son més potents i funcionen en els pacients encara que hi hagi mutacions en EGFR, fins ara responsable de les resistències que sorgeixen durant els tractaments amb aquest tipus de teràpies dirigides. Aquest estudi publicat a *Clinical Cancer Research*, presenta els resultats d'aquest nou fàrmac -Sym004- en línies cel·lulars de càncer colorectal, en models animals i en alguns pacients tractats amb el fàrmac, oferint així les bases científiques necessàries com a prova de concepte per a aquest nou fàrmac. El proper pas és iniciar a curt termini un assaig clínic col·laboratiu entre centres d'excel·lència oncològica que ja s'està dissenyant.

Les teràpies dirigides han suposat un pas de gegant en els tractaments oncològics, aconseguint tractaments molt orientats a mutacions concretes dels tumors i minimitzant els efectes secundaris indiscriminats de les quimioteràpies tradicionals. Però l'aparició de resistències als tractaments o mutacions en els receptors d'aquests fàrmacs és un dels reptes a vèncer. "El cetuximab i el panitumumab, són fàrmacs anti-EGFR eficaços per al tractament d'un subgrup de pacients amb càncer colorectal metastàtic. Malauradament els pacients al cap d'un temps deixen de respondre al fàrmac, a causa de l'adquisició de mutacions en EGFR en aproximadament el 25% dels casos", explica la Dra. Clara Montagut, oncòloga de l'Hospital del Mar, investigadora de l'IMIM i coordinadora d'aquest estudi.

Fàrmacs per vèncer resistències als tractaments dirigits

Un dels factors limitants dels tractaments biològics en càncer de colon (com el Cetuximab i el Panitumumab) és que quan deixen de funcionar a causa de l'aparició de mutacions de resistència, no es disposa d'alternatives de tractament eficaces. Tot i que la incorporació de fàrmacs biològics i els avenços en la quimioteràpia ha millorat molt el tractament d'aquest càncer, un dels reptes actuals del càncer de colon metastàtic és augmentar l'arsenal terapèutic. El càncer colorectal és el tumor més freqüent en homes i dones i la seva incidència va en augment any rere any. És la primera causa de mort per càncer quan sumem homes i dones.

La cerca d'estratègies terapèutiques per evitar la resistència impulsada per aquestes mutacions és un dels objectius de la recerca oncològica que realitza l'equip de l'Hospital del Mar conjuntament amb el Programa de Recerca en Càncer de l'IMIM- que dirigeix el Dr. Joan Albanell, cap del servei d'oncologia de l'Hospital del Mar i, més concretament aquest nou estudi dirigit per la Dra. Clara Montagut que ara es publica presenta els resultats sobre l'eficàcia de Sym004 in vitro i in vivo en models de resistència al cetuximab. Sym004 és una estratègia vàlida per al tractament de tumors colorectals amb mutacions de receptors d'EGFR. Per tant una estratègia útil, quan els anticossos monoclonals coneguts - Cetuximab i el Panitumumab- deixen de funcionar. Aquest nou fàrmac Sym004 és un mix d'anticossos, més potent i s'ha demostrat en les proves de conceptes realitzades que funcionen encara que hi hagi mutacions als receptors, doncs té un mecanisme d'acció que actua unint-se a diversos llocs del receptor i de manera més potent. De manera que són capaços de bloquejar-los encara que hi hagi mutacions.

Recerca consolidada d'excel·lència en càncer colorectal

En els últims mesos, aquest mateix grup de l'Hospital del Mar també va participar en un estudi d'una altre opció terapèutica -MM151- amb nombroses similituds. Ambdós estudis han demostrat amb l'evidència científica necessària que aquests dos fàrmacs són una bona estratègia terapèutica quan els anticossos monoclonals aprovats per a càncer de colon metastàtic deixen de funcionar i s'esgoten les opcions terapèutiques. Aquest prometedors resultats han dut a dissenyar assaigs clínics col·laboratius amb el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO) i dos centres Italians que s'iniciaran aquesta mateixa primavera amb el reclutament dels primers pacients.

Fins fa relativament poc només es coneixien les mutacions de KRAS com a mecanisme de resistència a aquests fàrmacs biològics, però el grup de l'Hospital del Mar va descobrir i patentar l'any 2013 diverses mutacions EGFR. Llicenciant conjuntament amb l'empresa biotecnològica Biocartis els kits de detecció d'aquestes mutacions dels que ja disposa el mercat i que estan a l'abast de tothom des de l'any passat. Aquesta descoberta, és la que ha donat durant els últims dos anys la possibilitat de treballar en les opcions terapèutiques per a vèncer aquestes noves mutacions conegudes.

L'Hospital del Mar, a més l'any 2015 va incorporarà plataformes d'ultraseqüenciació amb tecnologia Beaming per a la detecció de mutacions en l'ADN tumoral circulant en plasma (biòpsia líquida) que ha facilitat molt el seguiment i la monitorització de

l'evolució dels tumors des del punt de vista dels seus canvis moleculars durant els tractaments. ***“El dinamisme, la rapidesa i la simplicitat d'aquest monitoratge molecular en sang del pacient, sense necessitat de les tradicionals biòpsies, permet una mirada atenta sobre el tumor i una gran agilitat i precisió en la decisió del tractament més adequat per cada pacient”***, explica el Dr. Joan Albanell, Cap del Programa de recerca en Càncer de l'IMIM i Cap de Servei d'Oncologia de l'Hospital del Mar.

Article de referència

Sanchez-Martín FJ, Bellosillo B, Gelabert M, Dalmases A, Cañadas I, Vidal J, Martínez A, Argiles G, Siravegna G, Arena S, Koefoed K, Visa L, Arpi O, Horak ID, Iglesias M, Stroh C, Kragh M, Rovira A, Albanell J, Tabernero J, Bardelli A, Montagut C. The first-in-class anti-EGFR antibody mixture Sym004 overcomes cetuximab-resistance mediated by EGFR extracellular domain mutations in colorectal cancer.

Clin Cancer Res. 2016 Feb 17. pii: clincanres.2400.2015.