



DRA. MERCEDES ROBLEDO



Bióloga, experta en genética y cáncer hereditario. Desde 2000 dirige el Grupo de Cáncer Endocrino Hereditario del CNIO, y desde 2018 es Jefa de la Unidad 706 del CIBERER. De 2012 a 2015 fue co-Presidente científico del Comité Ejecutivo del PRESSOR (Pheochromocytoma research support organization). Actualmente forma parte del Comité Ejecutivo del ENS@T. Autora de más de 180 artículos, tiene un índice H de 40.



ROS, ALK Y RET EN TUMORES SÓLIDOS. MECANISMOS DE RESISTENCIA, EVIDENCIA CLÍNICA Y PRECLÍNICA, Y CÓMO SUPERARLOS.

La medicina personalizada persigue el uso de firmas genéticas propias del paciente que permitan predecir el curso de la enfermedad, y su respuesta al tratamiento. Uno de los mejores ejemplos viene representado por un receptor tirosina quinasa (TK), RET, convertido en paradigma del poder de la medicina molecular. Originalmente RET fue identificado como un oncogen relevante en cáncer de tiroides. Actualmente demuestra tener un papel tanto en formas familiares como esporádicas de distintos tipos de cáncer, con implicaciones claras para el diagnóstico, pronóstico y manejo de la enfermedad. La activación oncogénica de RET se produce a través de varios mecanismos, incluyendo mutaciones activadoras o reordenamientos que conducen a una expresión alterada de la ruta en la que RET participa. La detección de mutaciones germinales en RET en pacientes con sospecha clínica de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2, permite el diagnóstico temprano, predecir el curso de la enfermedad y por tanto, guiar el manejo y el seguimiento. Los reordenamientos de RET encontrados en cánceres de tiroides y pulmón no solo proporcionan información sobre la agresividad potencial de la enfermedad, sino que abre la posibilidad de administrar terapias dirigidas a RET. Niveles aumentados de RET se han visto asociados con resistencia a distintas modalidades de terapia (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa, etc), que son clave para el tratamiento de cáncer de mama hormono-dependiente. Estas evidencias sugieren el beneficio potencial de utilizar inhibidores multiquinasa, inhibidores específicos de RET, o nuevas moléculas que permitan individualizar la terapia de pacientes en los que RET contribuya al curso de la enfermedad. Así, por ejemplo, modelos preclínicos centrados en cáncer de mama, sugieren el beneficio de inhibir RET como tratamiento adyuvante para bloquear el crecimiento del tumor, e incrementar la respuesta a terapia hormonal.

Otros ejemplos de interés son los reordenamientos de ROS1 y ALK, que generan proteínas quiméricas que activan constitutivamente rutas de proliferación y supervivencia celular. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que muestran fusiones de ROS1 o ALK, el tratamiento con TKIs ha mejorado drásticamente las tasas de respuesta, comparado con el uso de quimioterapia, si bien parece inevitable que finalmente desarrollen resistencia al tratamiento y progresión de la enfermedad. Se han descrito dos mecanismos generales que podrían explicar eventos de resistencia a fármacos: alteraciones del oncogen causal del cáncer que restablecen la activación de la ruta, o alteraciones adquiridas que cambien la dependencia del tumor a otras rutas. El uso de paneles de NGS está permitiendo identificar mutaciones



en genes que podrían inducir nueva actividad oncogénica y resistencia a tratamiento de tumores AKL+, si bien sigue habiendo pacientes para los cuales el mecanismo de resistencia se desconoce. En cuanto a tumores ROS+, estudios recientes indican que además de las mutaciones en el dominio tirosina quinasa, hay otros mecanismos igualmente relevantes, pero poco conocidos. Una detallada caracterización de estos mecanismos es de vital importancia para seleccionar la adecuada estrategia de tratamientos combinados.