



DRA. CRISTINA SAAVEDRA



Cursé mis estudios universitarios en la Universidad Complutense de Madrid, finalizándolos en junio de 2013.

He realizado mi formación sanitaria especializada en Oncología Médica en el Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid entre los años 2014 y 2019.

Superé el examen acreditativo de la Sociedad Europea de Oncología Médica (European Society of Medical Oncology - ESMO), en 2017.

Durante el último año de residencia he realizado una estancia en el extranjero durante dos meses en la unidad de tumores hepato-bilio-pancreáticos y tumores neuroendocrinos del centro The Christie NHS Trust, en Mánchester, bajo la supervisión del Dr. Valle y la Dra. Lamarca, donde pude formarme en un centro de referencia y un centro considerado de Excelencia por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (European Neuroendocrine Tumors Society - ENETS) en esta patología.

Twitter: @CrisSaavSerr



MECANISMOS DE RESISTENCIA, EVIDENCIA CLÍNICA Y PRECLÍNICA, Y CÓMO SUPERARLOS

La vía de las MAPK juega un papel fundamental en la supervivencia celular. Su activación a través de la unión de diferentes factores de crecimiento a receptores tirosin-quinasa, desencadena la activación en cadena de diferentes kinasas (RAS – RAF – MEK) que culminan en la fosforilación y activación de ERK1/2, encargado de regular procesos de proliferación celular, diferenciación, supervivencia y motilidad celular. La mayoría de tumores, presentan alteraciones en algunos de los genes que constituyen esta vía, siendo las más frecuentes mutaciones en KRAS o NRAS y BRAF.

Se han identificado mutaciones en BRAF en diferentes tipos de tumores, incluyendo melanoma (50-60%), tiroides (30-50%), colorrecto (10%) y pulmón (3%). La mutación más común de este gen consiste en la sustitución de una valina situada en el codón 600 por el ácido glutámico (V600E); y menos frecuentemente es sustituida por otros aminoácidos como lisina (V600K), aspartato (V600D) o arginina (V600R). Esta mutación conlleva la activación constitutiva de BRAF y, por tanto, la hiperactivación del resto de la vía. El desarrollo de inhibidores de BRAF ha supuesto un avance en la medicina de precisión, logrando importantes tasas de respuesta especialmente en el melanoma, donde primero se desarrolló esta terapia. Sin embargo, el desarrollo de resistencias limita la duración de las mismas.

Son múltiples los mecanismos de resistencia a los inhibidores de BRAF que se han descrito en la literatura. Pueden aparecer de forma primaria o adquirida durante el tratamiento, y de forma aislada o en combinación. Además, cabe destacar que algunos de estos mecanismos cobran mayor relevancia en algunos tipos de tumores.

En términos meramente descriptivos podemos dividirlos en aquellos que dan lugar a una reactivación de la vía de las MAPK (RAS/RAF/MEK/ERK), los derivados de la activación de otras vías de señalización celular, y aquellos relacionados con el microambiente. Todos estos mecanismos están interrelacionados y a menudo coexisten.

En cuanto a los mecanismos de resistencia ligados a la reactivación de la vía de las MAPK destacamos: mutaciones en NRAS y KRAS, alteraciones en RAF (amplificaciones, “splice variants”, fusiones), pérdida de NF1. Estas alteraciones conducen a una reactivación de la vía a través de la dimerización de RAF. Además, se han descrito mutaciones en MEK1 y MEK2, y la sobreexpresión de COT (MAP3K8), alteraciones que actúan al final de la vía, directamente sobre ERK.

La vía de PI3K/AKT/mTOR y la vía de las MAPK están conectadas en varios puntos. Mutaciones activadoras en AKT o la pérdida de PTEN se han descrito como mecanismos de resistencia mediante la activación de ERK. Por otra parte, alteraciones al final de la vía, en los factores de transcripción regulados por la vía de las MAPK,



como amplificaciones de la ciclina D1, o mutaciones de CDK4, también constituyen un mecanismo de resistencia.

La sobreexpresión de diferentes tipos de receptores tirosin-kinasa y sus respectivos ligandos (EGF/EFGR, PDGF/PDGFR, MET, etc) contribuye a la reactivación de la vía de las MAPK, así como de la vía de PI3K y, en última instancia, a la sobreexpresión de ERK y sus funciones en el núcleo.

A pesar de que MEK1 y MEK2 se encuentran raramente mutados en cáncer, por su papel en la vía de las MAPK, es una diana terapéutica interesante, habiéndose desarrollado inhibidores de estas kinasas. Sin embargo, al igual que con los inhibidores de BRAF, la aparición de resistencias limita su eficacia. Los mecanismos de resistencia descritos son similares a aquellos descritos para BRAF y, en general, convergen en la reactivación de la vía de las MAPK. Mutaciones en MEK1 y MEK2, mutaciones en ERK2, alteraciones en RAF (amplificaciones en BRAF) se han descrito como mecanismos de resistencia. Mutaciones en otras vías de señalización, como la sobreexpresión de STAT3 también se ha relacionado con resistencia a estos inhibidores.