



DRA. ELENA SEVILLANO FERNÁNDEZ



Médico oncólogo adjunto e investigador en la unidad de tumores Genitourinarios ginecológicos, Melanoma e Investigación Translacional, del Centro de cáncer integral Clara Campal, Madrid, España. Tengo una amplia experiencia en ensayos clínicos como investigador principal y subinvestigador en el desarrollo de nuevas terapias en el área de tumores genitourinarios, ginecológicos, melanoma y cáncer de mama, así como publicado en revistas de prestigio nacional e internacional como Journal of Clinical Oncología, British Journal of Cancer o Clinical Genitourinary Cancer entre otros.

Además, tuve la oportunidad de formarme como investigadora en el Hospital Dana Farber Cancer Institute de Massachusetts (Boston, Estados Unidos) bajo la supervisión del Dr. Joaquim Bellmunt, colaborando en diferentes proyectos relacionados con el cáncer genitourinario, diferentes perfiles genómicos, y la oportunidad de asistir a varios cursos en Broad Institute of MIT y Harvard Medical School.

Twitter: @elenasefer



FGFR EN TUMORES SÓLIDOS Y CÁNCER RARO ¿QUÉ ALTERACIONES PRESENTAN Y EN QUÉ TUMORES?

Las alteraciones moleculares del gen del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos activadores (FGFR) en varios tipos de tumores incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas (amplificación FGFR1), mama (amplificación FGFR1 y 2), gástrico (amplificación FGFR2), vejiga (mutación activadora de FGFR3 o translocación génica), colangiocarcinoma (fusiones FGFR2), endometrio (mutación activadora de FGFR2), mieloma múltiple (translocación del gen FGFR3), glioblastoma (fusiones FGFR) rhabdomiocarcinoma (Mutación activadora de FGFR4).

La vía de señalización de FGFR se ha caracterizado por su papel en la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia, el desarrollo embrionario, la regulación de la angiogénesis y la cicatrización de heridas. La señal de los receptores de FGF se transduce a través de las vías RAS-MAPK, PI3K/AKT o vías dependientes de STAT. Por lo tanto, inhibir la vía FGFR es una estrategia terapéutica plausible para pacientes seleccionados adecuadamente.

Los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) son una gran familia de dieciocho factores de crecimiento y cuatro receptores humanos homólogos que regulan varios procesos celulares. El FGFR comparte una estructura general de un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. La unión del ligando da como resultado la dimerización del receptor y la posterior fosforilación del dominio citoplasmático de tirosina quinasa.

En colangiocarcinoma: las fusiones de FGFR2 y la mutación FGFR2 implican respuestas significativas con la inhibición terapéutica de FGFR. En el cáncer de pulmón el bloqueo dual de EGFR y FGFR puede ser una estrategia clínica prometedora para prevenir y superar la resistencia adquirida. En glioblastoma multiforme la regulación de FGF puede ser un mecanismo de escape que confiere resistencia al bevacizumab. En cáncer de mama hay una fuerte evidencia de la asociación entre mutaciones puntuales en genes FGFR y agresividad del cáncer de mama, metástasis y resistencia a la quimioterapia y la terapia endocrina.

El cáncer urotelial tiene la asociación más establecida con mutaciones de FGFR. Las mutaciones en FGFR3 se han implicado durante mucho tiempo en el cáncer de vejiga, con 10-20% de MIBC y metastásicos y hasta 70% de cánceres de bajo grado. Las mutaciones más comunes de FGFR3 se han localizado en los exones 7 y 10. Las mutaciones (S249C, Y375C, R348C y G372C) representan más del 90% de las mutaciones. Las mutaciones S249C representan la mutación más frecuente (61%). Las frecuencias de las otras mutaciones son Y375C (19%), R348C (8%) y G372C (6%). Más de la mitad de estas mutaciones ocurren en el dominio extracelular, las mutaciones en el dominio transmembrana se encuentran en ~ 20% y menos comúnmente (~ 7%) en el dominio intracelular. El reordenamiento cromosómico es otro mecanismo de



activación de FGFR3. Los nuevos inhibidores de la molécula pequeña de FGFR1-4 se están evaluando actualmente en ensayos clínicos (AZD4547, BGJ398, Debio-1347). La reciente aprobación por la FDA de erdafitinib para el cáncer urotelial avanzado con respuestas objetivas del 40% y una mediana de supervivencia global de 13.8 meses representa un nuevo paradigma de tratamiento en carcinoma urotelial.