

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS BASADA EN EL PERFIL GENÓMICO, Y DESARROLLO DE PREDICTORES MOLECULARES TEMPRANOS DE RESPUESTA A FÁRMACOS ANTITUMORALES

A pesar de los avances en el desarrollo de fármacos antitumorales, el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado o metastásico sigue siendo extremadamente malo. La supervivencia mediana de estos pacientes es de 6 meses, y menos del 20% viven 1 año tras el diagnóstico. Por tanto, son necesarias estrategias terapéuticas nuevas para tratar a estos pacientes. Uno de los factores que limita el tratamiento de los pacientes con cáncer es la imposibilidad de predecir qué pacientes se van a beneficiar del tratamiento con un determinado agente. Éste conocimiento permitiría dirigir a ese tratamiento en particular a los enfermos potencialmente sensibles, y obviarlo en los pacientes resistentes (evitando de esa forma una terapia ineficaz, con lo que ello implica en términos de toxicidad, deterioro de la calidad de vida y coste).

El proyecto principal está centrado en la hipótesis de que el análisis del perfil genético de líneas celulares de cáncer de páncreas permite determinar de forma prospectiva la sensibilidad o resistencia de una línea celular tumoral a un determinado fármaco. Los objetivos que se pretenden alcanzar con este proyecto de investigación son: (1) determinar de forma retrospectiva la huella genética que predicen la sensibilidad o resistencia del cáncer de páncreas a 10 agentes antitumorales distintos, en 25 cohortes de 10 ratones con tumores pancreáticos humanos implantados, y (2) determinar de forma prospectiva si la selección del tratamiento en base a esta huella genética ofrece mejores resultados en términos de tasa de respuesta y supervivencia que la administración no selectiva del tratamiento estándar, en otras 25 cohortes de 10 ratones con tumores pancreáticos humanos implantados.

Un segundo proyecto que el grupo está empezando a desarrollar es la detección y validación posterior de marcadores moleculares de respuesta temprana a fármacos dirigidos contra dianas biológicas (como el receptor epidérmico de membrana [EGFR]). El objetivo de estos trabajos es detectar los marcadores que predicen respuesta o sensibilidad a un fármaco, una vez ha comenzado la terapia. Empleando modelos murinos, la técnica consiste brevemente en realizar punciones-aspiraciones con aguja fina (PAAF) de los tumores antes y durante del tratamiento, aislar mRNA y proteína, y analizar los marcadores relacionados con la vía molecular contra la que va dirigido el fármaco cuyo ascenso (o descenso) prediga una determinada respuesta.

Ambos proyectos intentan, con un enfoque distinto, llegar a predecir la eficacia de una terapia, bien antes de comenzarla, o bien inmediatamente después. En caso de resultar válida esta estrategia, y si se demuestra que (1) es efectivo seleccionar el tratamiento basado en la huella genética de cada individuo, y/o (2) que es posible predecir por medio de una técnica relativamente incruenta el resultado de una determinada terapia, el objetivo posterior es validar esta estrategia en pacientes con cáncer de páncreas, e integrar este conocimiento en los esquemas de manejo de pacientes con cáncer de páncreas.

El proyecto de investigación propuesto es innovador porque supone aplicar los recientes avances tecnológicos en el campo de la genética humana en la optimización del tratamiento de los pacientes con cáncer. Esta mejora en las estrategias terapéuticas es necesaria dado que en tumores característicamente agresivos como el cáncer de páncreas habitualmente la rápida evolución no permite administrar más de una o dos líneas de tratamiento, y es especialmente importante conseguir que el tratamiento sea eficaz a corto plazo. Por tanto, la individualización de la terapia se muestra como una de las estrategias con más futuro en el campo de la Oncología.

Antonio Jimeno M.D., Ph.D.
Drug Development Program Fellow
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins
The Bunstein-Blaustein Cancer Research Building
1650 Orleans street, room 162A
Tel: (410) 502 5835
Pager: (410) 434 2145
e-mail: ajimeno1@jhmi.edu