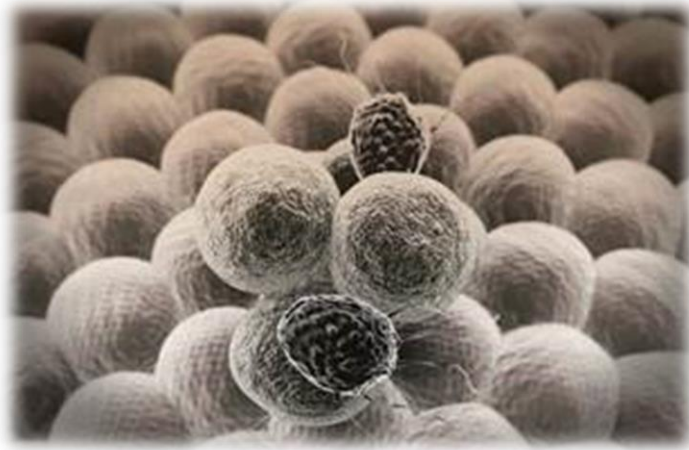


INMUNOTERAPIA ANTICANCEROSA

MUTACIÓN K-ras

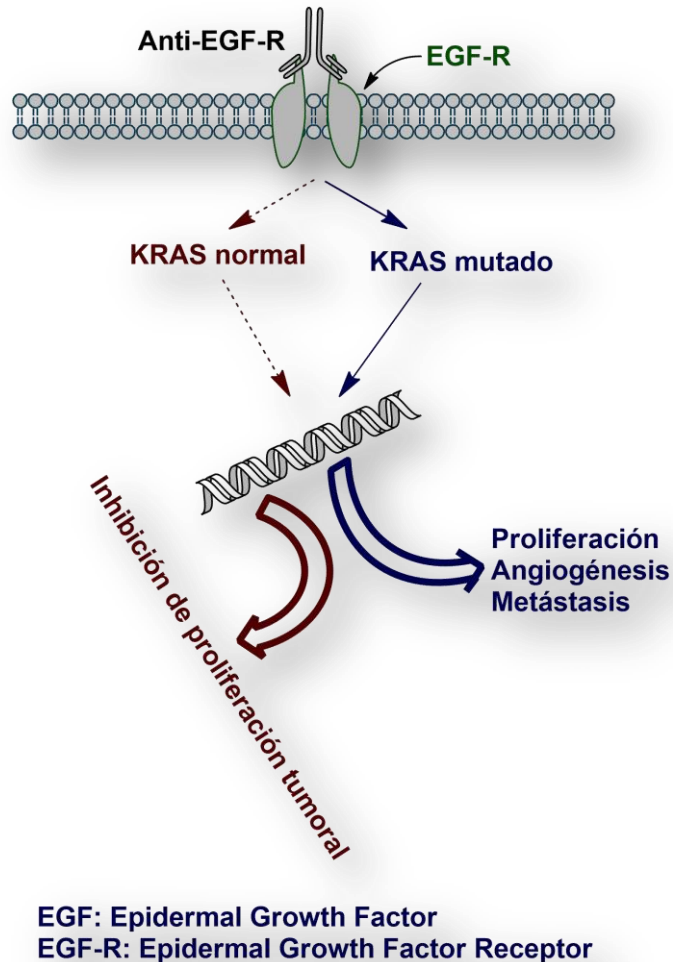


La impresionante recuperación de una mujer con [«cáncer avanzado de colon y recto»](#) tras ser tratada con células de su propio sistema inmunitario puede conducir a nuevas opciones terapéuticas para miles de pacientes con cánceres de colon o páncreas.

Es la primera vez que se ha logrado tratar con éxito un cáncer causado por una mutación relativamente frecuente. Hasta ahora, los cánceres resultantes de esta mutación se consideraban farmacológicamente intratables.

[Steven A. Rosenberg](#), responsable del departamento de cirugía de los [National Cancer Institute](#) de Estados Unidos publicó el caso de esta mujer en la revista *The New England Journal of Medicine*. [El artículo lleva por título «T-Cell Transfer Therapy Targeting Mutant KRAS in Cancer». Referencia: año 2016, volumen **375**, páginas 2255-2262].

Los [genes kras \(o: k-ras\)](#) codifican una proteína G (KRAS, a veces también K-ras) involucrada en la transducción de señales desde el receptor de membrana del «Factor de Crecimiento Epidérmico» (EGF, de *Epidermal Growth Factor*), hasta sus dianas cromosómicas. El resultado es, bien la inhibición del crecimiento tumoral o la proliferación tumoral (masiva y disruptiva) junto a la angiogénesis.



En la figura se simplifica la ruta de señalización celular en que intermedia el marcador KRAS en su **versión normal (color rojo)** y en su **versión mutada (color azul)**. La ruta se inicia por la interacción del EGF (*Epidermal Growth Factor*) con su receptor de membrana (EGF-R). La transducción de señales, por intermediación de proteínas G, da lugar, en presencia del intermedio sintetizado por el gen *kras* mutado, a la angiogénesis, proliferación celular (deriva cancerosa) y desarrollo de metástasis. [El gen se escribe con minúscula, mientras el producto que resulta de su expresión (transcripción y traducción) se escribe con mayúscula. Así, el gen *kras* contiene la información codificada que posibilita la síntesis de la proteína *KRAS*. En algunos textos médicos el gen aparece referenciado como *k-ras*, y el producto codificado por éste se designa como *K-ras*].

La paciente, *Celine Ryan* (ha autorizado a que se nombre sea publicado), 50 años y madre de cinco hijos, es portadora de una inusual mutación genética. Aunque en la actualidad se considera libre de cáncer, no está clínicamente curada.

El tratamiento aplicado se encuadra en una de las variantes de la «[inmunoterapia anticancerosa](#)», estrategias que estimulan al sistema inmune a luchar contra el cáncer.

El éxito en un paciente no es garantía de eficacia a gran escala, pero no por ello los resultados son menos importantes.

[Carl H. June](#), adscrito a la [Universidad de Pennsylvania](#), Estados Unidos, escribió una editorial en el mismo número de la revista en la que *Steven A. Rosenberg* hizo público su hallazgo. [June CH. Drugging the Undruggable Ras – Immunotherapy to the Rescue? The New England Journal of Medicine 2016; **375**: 2286-2289].

Es la primera vez que se consigue corregir las consecuencias de un defecto en el gen *kras*. El logro es trascendente porque esta mutación está presente en casi todos los tumores pancreáticos, uno de los más difíciles de tratar. La industria farmacéutica lleva invertidos billones de dólares sin haber logrado avance alguno en este tipo de tumor. El éxito con esta paciente plantea la cuestión de si su curación ha sido un caso excepcional, como el del famoso [paciente con cáncer de estómago del lejano 1968](#) que, sin embargo, despertó el interés, entonces estrictamente teórico, por las posibilidades terapéuticas de la «inmunoterapia anticancerosa».

Solo en [Estados Unidos se diagnostican cada año alrededor de 53.000 casos](#) de cáncer de páncreas con una mortandad de aproximada de 42.000 pacientes. Es uno de los cánceres con mayor mortalidad, con una supervivencia inferior al 10% al cabo de 5 años del diagnóstico. El número estimado de cánceres de páncreas en todo el mundo fue de 330.000 personas, según [estadísticas del año 2012](#), las más recientes disponibles.

Entre el 30 y el 50% de todos los «cánceres de colon y recto» tienen mutaciones KRAS; y alrededor del 13% tienen el tipo de mutación de la paciente *Celine Ryan*. En Estados Unidos se prevén en 2016, alrededor de 95.000 casos de cáncer de colon, y 39.000 casos de cáncer de recto, con una mortandad combinada (considerando ambos conjuntamente bajo el epíteto «cáncer de colon y recto» de 49.000 personas). A escala global se produjeron 1,4 millones de casos con 694.000 fallecimientos (estimaciones del año 2012).

El éxito en este caso es achacable a la perseverancia de la paciente para ser incluida en los ensayos clínicos, ya que se le negó su participación en dos ocasiones previas argumentando que sus tumores no estaban suficientemente desarrollados y no cumplían los criterios exigidos.

La investigación involucró a las denominadas células TIL (acrónimo de «Tumour Infiltrating Lymphocytes»). Se trata de un tipo de células T que se infiltran en el tejido tumoral, tal como lo harían comandos especiales en territorio enemigo siguiendo el símil bélico. *Steven A. Rosenberg* lleva décadas estudiando estas células TIL, al igual que otras variantes de células T, tales como las LAK («Lymphokines Activated Killer») y las denominadas «células nulas» (células T inespecíficas, reminiscencia de un sistema inmune primigenio).

Hasta ahora, la [«terapia celular»](#) ha logrado los mejores resultados en el tratamiento del melanoma avanzado, el cáncer de piel con peor pronóstico. Se extraen células TIL de la masa tumoral, se reprograman y cultivan *in vitro*, re-inyectándose de nuevo en el paciente. Usando esta técnica, el equipo de *Steven A. Rosenberg* ha conseguido remisiones en el 20 a 25% de los pacientes con esta enfermedad.

La experimentación se ha ampliado a otros tumores más complejos, tales como los cánceres digestivos (incluyendo los de «colon y recto», y los pancreáticos), ováricos, de

mama, y otros, que en conjunto abarcan más del 80% de las casi 600.000 muertes anuales por cáncer en Estados Unidos.

Los investigadores rastrean los tumores en busca de mutaciones; pero también en busca de las células T que se infiltran en el tejido neoplásico (las denominadas células TIL - *Tumour Infiltrating Lymphocytes* -). Estas células son fundamentales por su capacidad para atacar de modo selectivo a las células tumorales soslayando a las células sanas.

La paciente referida al inicio del artículo, *Celine Ryan*, de *Rochester Hills, Michigan* fue diagnosticada inicialmente de cáncer de colon que se extendió (metástasis) a los pulmones, a pesar de la cirugía, quimioterapia y radioterapia. Luchó con denuedo hasta que fue aceptada a participar en el «programa de investigación de las células TIL» de los *National Cancer Institute* en diciembre de 2014. El rechazo inicial a ser aceptada en el programa de investigación se justificó porque su tumor no estaba tan desarrollado como para albergar un número suficiente de células TIL (*Tumour Infiltrating Lymphocytes*). Se le invitó a solicitar su participación más adelante cuando los tumores se hubiesen desarrollado más. Un segundo intento de participación en el programa de investigación fue también rechazado.

Insistió; y finalmente fue aceptada en marzo de 2015 cuando, a criterio del Dr. *Rosenberg*, sus tumores eran operables. En abril (2015) se extirparon los tumores pulmonares en busca de las células TIL.

Sorpresivamente, el tejido tumoral de *Celine Ryan* mostró ser una verdadera mina de oro para la medicina. Las células tumorales portaban la mutación KRAS (o: K-ras). Las células TIL infiltradas en el tumor actuaban como misiles teledirigidos contra las células tumorales portadoras de dicha mutación. Las células TIL eran aptas porque las células tumorales con la mutación KRAS expresaban en su membrana un marcador específico. El aspecto más importante es que la mutación KRAS de *Celine Ryan* es compartido por

muchos otros pacientes que, por lo tanto, son candidatos a tratamiento con células TIL. La investigación ha encontrado en el gen *kras* (que codifica el marcador *KRAS*) el señuelo que añadir a las células TIL para incrementar exponencialmente su capacidad de atacar a muchos tumores *KRAS-positivos*. Una vez que se modifican genéticamente las células TIL, se procede a su multiplicación *in vitro*, creando una verdadera infantería anticancerosa.

La paciente *Celine Ryan* recibió alrededor de 100 millones de sus células TIL genéticamente modificadas, para potenciar su capacidad de atacar el tumor. El tratamiento también incluyó la infusión intravenosa de interleucina-2, un «factor de crecimiento de las células T killer».

Celine Ryan tenía siete masas tumorales en sus pulmones. Seis colapsaron y desaparecieron. La última, aun cuando se retrajo en un principio, creció nuevamente y debió extirparse quirúrgicamente. ¿Por qué “escapó” esta última masa tumoral al tratamiento? Los análisis mostraron que sus células experimentaron una mutación inesperada; y las células TIL no estaban programadas frente al nuevo marcador tumoral. Esta argucia del tumor para escapar de las células TIL es el talón de Aquiles de la «inmunoterapia anticancerosa». Con esta estrategia el tumor parece haber hallado la manera de perpetuarse a sí mismo.

Zaragoza, a 14 de diciembre de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza