



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

Materia:

Biología molecular

Docente:

QFB Hugo Nájera Mijangos

Alumno:

Tarsis Andrea Guillén Narváez

Semestre:

4° "A"

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, está causado por mutaciones (modificaciones de la secuencia genética) en los genes clave que controlan el normal crecimiento y división de las células.

TERAPIAS DIRIGIDAS A LOS RASGOS DEL CÁNCER

En los últimos 50 años la oncología médica ha presenciado una revolución gracias a las terapias dirigidas contra dianas moleculares específicas que se han identificado en las diferentes neoplasias⁴. Mutaciones del BRCA1/2 en cáncer de mama y ovario, mutaciones en MMR (mis-match-repair), RAS y BRAF en cáncer de colon y recto, mutaciones en RAS, BRAF, ALK, ROS y MET en cáncer de pulmón, mutaciones en BRAF y KIT en melanoma y en tumores del estroma gastrointestinal. Las mutaciones en KIT son algunas de las alteraciones genéticas que hoy en día se buscan quizá sistemáticamente en la práctica médica. Los anticuerpos monoclonales, como el cetuximab y el panitumumab, que están dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) han mostrado desempeñar un papel fundamental en el tratamiento del cáncer de colon y recto, sin embargo, el beneficio es exclusivamente en pacientes que no presentan mutaciones en la proteína RAS, por lo que la determinación de mutaciones en esta familia de tirosina cinasas está indicado en pacientes con esta neoplasia que fueran posibles candidatos a tratamiento^{19,20}. Además de en KRAS, también es necesario determinar mutaciones en otros segundos mensajeros abajo en la vía de señalización del EGFR, como son mutaciones en BRAF, las cuales también disminuyen la eficacia de tratamientos contra el EGFR²¹. Otros anticuerpos monoclonales incluyen al trastuzumab y el pertuzumab, que se utilizan en pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión por inmunohistoquímica del receptor del EGFR humano HER2neu²²⁻²⁴. Los anticuerpos monoclonales contra el receptor del VEGF (VEGFR) o sus ligando también han mostrado ser eficaces en diversas neoplasias, ya que la angiogénesis inducida por esta vía de señalización es un rasgo común en muchas neoplasias; sin embargo, la determinación mediante técnicas moleculares de estas dianas terapéuticas no ha mostrado predecir la respuesta a su bloqueo con medicamentos como el bevacizumab y el aflibercept^{25,26}. Otros agentes que actúan de forma similar son inhibidores de tirosincinasa, pequeñas moléculas que inhiben el sitio activo del VEGFR y, así, la activación de la vía de señalización, con la consecuente inhibición de la angiogénesis, y sin un adecuado aporte sanguíneo de oxígeno y nutrientes el cáncer no puede continuar creciendo y muere por necrosis, un ejemplo de estos es el regorafenib²⁷. El sorafenib, el sunitinib y el pazopanib son otros inhibidores de tirosincinasa con actividad en diferentes vías de señalización, ya que tienen actividad contra múltiples tirosincinasas, como VEGF, PDGF, KIT, RAF, etc.²⁸. Estos son utilizados en diferentes neoplasias y al igual que con los inhibidores de angiogénesis no cuentan con un biomarcador predictivo. La determinación de EGFR, ALK y ROS es indispensable en pacientes con adenocarcinomas de pulmón, ya que en pacientes con mutaciones específicas de EGFR o ROS, así como rearrreglos de ALK, ya hay inhibidores de tirosincinasa específicos para los sitios activos de las proteínas alteradas²⁹. Medicamentos como el gefitinib, el erlotinib y el afatinib son eficaces en paciente con cáncer de pulmón y mutaciónn de EGFR^{30,31}. En pacientes con rearrreglos de ALK, medicamentos como el crizotinib, el ceritinib y el alectinib han mostrado

beneficio³²⁻³⁴. En el melanoma, los inhibidores de tirosincinasa han mostrado beneficio en pacientes con mutación de BRAF, un ejemplo de estos es el vemurafenib³⁵. Finalmente, en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST), en los que cKIT está mutado en alrededor del 90% de los casos, el imatinib, un inhibidor de tirosincinasa, es ampliamente utilizado³⁶. Los inhibidores de la PARP, como el olaparib, están dirigidos a pacientes con mutación en BRCA1/2, un gen importante en la reparación de lesiones en el ADN mediante recombinación homóloga, que se ha identificado en las pacientes con síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario, las cuales tienen un riesgo elevado de presentar cáncer de mama, ovario o ambos a lo largo de sus vidas³⁷. La inhibición de la PARP es una de las vías de reparación del ADN en células neoplásicas con mutación de BRCA1/2, otra vía de reparación, que lleva a acumulación de daño en el material genético de la célula, por lo que esta muere por apoptosis³⁸. Recientemente, se le ha reconocido un papel trascendental a la respuesta inmunitaria en el tratamiento del cáncer, como se ha demostrado mediante la determinación por inmunohistoquímica de PD-1 (muerte programada-1) o su ligando PD-L1 en el melanoma, y el cáncer de pulmón, cabeza y cuello, entre otras neoplasias. Esta proteína y su ligando son importantes en la evasión de la respuesta inmunitaria por la células neoplásicas y son la diana terapéutica de medicamentos como el pembrolizumab y el nivolumab³⁹⁻⁴⁴. Una molécula también importante en los mecanismos de evasión o modulación de la respuesta inmunológica es el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), el cual evita la activación de los linfocitos T en la presentación antigénica, los cuales son necesarios para una respuesta citotóxica contra el tumor⁴⁵. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CTLA-4 y al bloquearlo permite la activación de los linfocitos contra las células neoplásicas^{39,40} (Fig. 2). De manera global, el avance en la biología molecular no solamente ha permitido una mayor comprensión de la fisiopatología molecular del cáncer, sino que ha generado e inducido el uso de terapias novedosas, específicamente las dirigidas a pacientes recientes o sensibles a otro tipo de terapias como la quimioterapia, impactando en el incremento favorable de la esperanza de vida del paciente oncológico y las posibilidades de su tratamiento.