



Institut Hospital del Mar  
d'Investigacions Mèdiques

## Oncólogos del Hospital del Mar identifican un nuevo fármaco para el cáncer de colon metastásico

*Este nuevo fármaco -Sym004- es un mix de anticuerpos, y se ha demostrado que funciona, tanto in vitro como in vivo, aunque haya mutaciones en los receptores y de manera más potente.*

*Los resultados de este estudio han sido posibles gracias al descubrimiento previo y la patente de las mutaciones del oncogén EGFR en cáncer de colon por parte de este grupo del Hospital del Mar*

*El próximo jueves, 31 de marzo, se celebra el día mundial contra el cáncer de colon, la primera causa de muerte por cáncer cuando sumamos hombres y mujeres, con una incidencia que va en aumento año tras año*

**Barcelona, 29 de marzo de 2016**

Un estudio internacional liderado por médicos del Hospital del Mar e investigadores del IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), suma un nuevo fármaco anti EGFR al hasta ahora limitado arsenal terapéutico existente contra el cáncer de colon metastásico. Se trata de una nueva generación de fármacos que son más potentes y funcionan en los pacientes aunque haya mutaciones en EGFR, hasta ahora responsable de las resistencias que surgen durante los tratamientos con este tipo de terapias dirigidas. Este estudio publicado en *Clinical Cancer Research*, presenta los resultados de este nuevo fármaco -Sym004- en líneas celulares de cáncer colorrectal, en modelos animales y en algunos pacientes tratados con el fármaco, ofreciendo así las bases científicas necesarias como prueba de concepto para este nuevo fármaco. El próximo paso es iniciar a corto plazo un ensayo clínico colaborativo entre centros de excelencia oncológica que ya se está diseñando.

Las terapias dirigidas han supuesto un paso de gigante en los tratamientos oncológicos, consiguiendo tratamientos muy orientados a mutaciones concretas de los tumores y minimizando los efectos secundarios indiscriminados de las quimioterapias tradicionales. Pero la aparición de resistencias a los tratamientos o mutaciones en los receptores de estos fármacos es uno de los retos a vencer. ***"El cetuximab y el panitumumab, son fármacos anti-EGFR eficaces para el tratamiento de un subgrupo de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Desgraciadamente los pacientes al cabo de un tiempo dejan de responder al fármaco, debido a la***

***adquisición de mutaciones en EGFR en aproximadamente el 25% de los casos "***, explica la Dra. Clara Montagut, oncóloga del Hospital del Mar, investigadora del IMIM y coordinadora de este estudio.

### **Fármacos para vencer resistencias a los tratamientos dirigidos**

Uno de los factores limitantes de los tratamientos biológicos en cáncer de colon (como el Cetuximab y el Panitumumab) es que cuando dejan de funcionar debido a la aparición de mutaciones de resistencia, no se dispone de alternativas de tratamiento eficaces. Aunque la incorporación de fármacos biológicos y los avances en la quimioterapia han mejorado mucho el tratamiento de este cáncer, uno de los retos actuales del cáncer de colon metastásico es aumentar el arsenal terapéutico. El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente en hombres y mujeres y su incidencia va en aumento año tras año. Es la primera causa de muerte por cáncer cuando sumamos hombres y mujeres.

La búsqueda de estrategias terapéuticas para evitar la resistencia impulsada por estas mutaciones es uno de los objetivos de la investigación oncológica que realiza el equipo del Hospital del Mar conjuntamente con el Programa de Investigación en Cáncer del IMIM que dirige el Dr. Joan Albanell, jefe del servicio de oncología del Hospital del Mar y, más concretamente este nuevo estudio dirigido por la Dra. Clara Montagut que ahora se publica presenta los resultados sobre la eficacia de Sym004 in vitro e in vivo en modelos de resistencia al cetuximab. Sym004 es una estrategia válida para el tratamiento de tumores colorrectales con mutaciones de receptores de EGFR. Por lo tanto una estrategia útil, cuando los anticuerpos monoclonales conocidos - Cetuximab y el Panitumumab- dejan de funcionar. Este nuevo fármaco Sym004 es un mix de anticuerpos, más potente y se ha demostrado en las pruebas de conceptos realizadas que funcionan aunque haya mutaciones en los receptores, pues tiene un mecanismo de acción que actúa uniéndose a diversos lugares del receptor y de manera más potente. De modo que son capaces de bloquearlos aunque haya mutaciones.

### **Investigación consolidada de excelencia en cáncer colorrectal**

En los últimos meses, este mismo grupo del Hospital del Mar también participó en un estudio de otra opción terapéutica -MM151- con numerosas similitudes. Ambos estudios han demostrado con la evidencia científica necesaria que estos dos fármacos son una buena estrategia terapéutica cuando los anticuerpos monoclonales aprobados para cáncer de colon metastásico dejan de funcionar y se agotan las opciones terapéuticas. Este prometedoros resultados han llevado a diseñar ensayos clínicos colaborativos con el Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO) y dos centros Italianos que se iniciarán esta misma primavera con el reclutamiento de los primeros pacientes.

Hasta hace relativamente poco sólo se conocían las mutaciones de KRAS como mecanismo de resistencia a estos fármacos biológicos, pero el grupo del Hospital del Mar descubrió y patentó en 2013 varias mutaciones EGFR. Licenciante conjuntamente con la empresa biotecnológica Biocartis los kits de detección de estas mutaciones de los que ya dispone el mercado y que están al alcance de todo el mundo desde el año pasado. Este descubrimiento, es el que ha dado durante los últimos dos años la posibilidad de trabajar en las opciones terapéuticas para vencer estas nuevas mutaciones conocidas.

El Hospital del Mar, además en 2015 fue incorporará plataformas de ultrasecuenciación con tecnología Beaming para la detección de mutaciones en el ADN tumoral circulante en plasma (biopsia líquida) que ha facilitado mucho el seguimiento y la monitorización de la evolución de los tumores desde el punto de vista de sus cambios moleculares durante los tratamientos. "***El dinamismo, la rapidez y la simplicidad de esta monitorización molecular en sangre del paciente, sin necesidad de las tradicionales biopsias, permite una mirada atenta sobre el tumor y una gran agilidad y precisión en la decisión del tratamiento más adecuado para cada paciente***", explica el Dr. Joan Albanell, Director del Programa de Investigación en Cáncer del IMIM y Jefe de Servicio de Oncología del Hospital del Mar.

#### **Artículo de referencia**

Sanchez-Martín FJ, Bellosillo B, Gelabert M, Dalmases A, Cañadas I, Vidal J, Martínez A, Argiles G, Siravegna G, Arena S, Koefoed K, Visa L, Arpi O, Horak ID, Iglesias M, Stroh C, Kragh M, Rovira A, Albanell J, Tabernero J, Bardelli A, Montagut C. The first-in-class anti-EGFR antibody mixture Sym004 overcomes cetuximab-resistance mediated by EGFR extracellular domain mutations in colorectal cancer.

Clin Cancer Res. 2016 Feb 17. pii: clincanres.2400.2015.