



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

TERAPIAS Y BIOMARCADORES ESPECÍFICOS DE LOS ÓRGANOS PARA LA MEJORA DEL TRATAMIENTO DE LA METÁSTASIS CEREBRAL

Dr. Joaquim Bosch Barrera

Institut Català d'Oncologia - IDIBGI Institut Investigació Biomèdica de Girona

Dr. Manuel Valiente Cortés

CNIO Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas - Hospital Carlos III

Dr. Alfonso Calvo González

Facultad de Medicina - Universidad de Navarra

1. Resumen

La metástasis cerebral, una complicación grave del cáncer en la que las células cancerosas se diseminan al cerebro, plantea un desafío significativo en la atención oncológica. Actualmente, los tratamientos disponibles, como la radioterapia y la cirugía, no ofrecen resultados satisfactorios, y los pacientes tienen un pronóstico sombrío, con una esperanza de vida a menudo inferior a un año. Investigaciones recientes han revelado que las células cancerosas pueden transformar células normales del cerebro, llamadas *astrocitos*, mediante la activación de una molécula específica llamada STAT3. Inhibir esta molécula ha demostrado reducir tanto el número como el tamaño de las metástasis cerebrales en modelos animales y en pacientes tratados experimentalmente.

Para abordar este problema, nuestro proyecto se proponía un ambicioso plan de investigación que se centraba en tres objetivos principales. En primer lugar, se buscaba comprender mejor la interacción entre las células no cancerosas y las células cancerosas en el cerebro para identificar nuevas dianas terapéuticas. En segundo lugar, se pretendía utilizar estos conocimientos para mejorar la eficacia de las terapias disponibles, como la radioterapia y la inmunoterapia, y se quería explorar la posibilidad de reducir sus efectos secundarios. En tercer lugar, se pretendía trasladar los hallazgos obtenidos en modelos experimentales a pacientes, utilizando biopsias no invasivas (muestras de sangre o de líquido cefalorraquídeo) para informar sobre el estado de la interacción entre las células cancerosas y las no cancerosas en el cerebro.

Este proyecto de investigación colaborativo se ha llevado a cabo en tres prestigiosos centros de investigación, combinando la experiencia de investigadores básicos y clínicos. Se esperaba que los resultados obtenidos proporcionarían la base para el diseño de nuevos ensayos clínicos que desarrollaran tratamientos más efectivos y precisos contra la metástasis cerebral, lo que ofrecería esperanza a los pacientes afectados por esta enfermedad devastadora.

2. Resultados

Se ha identificado S100A9 como biomarcador de biopsia líquida (en sangre) para personalizar el uso de radioterapia en metástasis cerebral, y se ha objetivado que la

presencia de esta molécula confiere radiorresistencia en pacientes tratados con radioterapia para las metástasis cerebrales. Actualmente se está estudiando este biomarcador potencial en un estudio clínico prospectivo multicéntrico de ámbito español para su validación clínica.

Se ha identificado un panel de citoquinas que predicen la aparición de radionecrosis, lo que podría ayudar a predecir qué pacientes pueden tener mayor riesgo de presentar toxicidad por la radioterapia cerebral, que sigue siendo uno de los tratamientos más utilizados para el control local de las metástasis en el cerebro.

También se estableció un método para evaluar biomarcadores en muestras de metástasis cerebral, y se identificó TIMP1 como el primer biomarcador de biopsia líquida para seleccionar a los pacientes que responderían a la inmunoterapia. Los descubrimientos realizados durante el proyecto incluyen también la justificación para un ensayo clínico utilizando silibinina, un flavonoide natural presente en el cardo mariano que tiene actividad como inhibidor de pSTAT3, como tratamiento complementario para controlar las metástasis cerebrales, combinada con anticuerpos anti-PD-1 y anti-CTLA4 (inmunoterapia) (resultados pendientes de publicación).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Los resultados conseguidos tienen varias aplicaciones prácticas potenciales. En primer lugar, el biomarcador S100A9 podría ayudar a identificar a pacientes que son más radiorresistentes y que obtendrían menor beneficio de la radioterapia para las metástasis cerebrales. Se está explorando este biomarcador para identificar a pacientes que responderán al fármaco azeliragon en un ensayo clínico en curso. Los macrófagos circulantes CD74+ podrían ser un nuevo biomarcador para evaluar el pronóstico de la metástasis cerebral, y la firma transcripcional de los macrófagos o microglía CD74+ podría proporcionar nuevos biomarcadores para varios trastornos cerebrales, incluidos los procesos tumorales, neurodegenerativos y neuroinflamatorios. La capacidad de predecir la aparición de radionecrosis podría tener un impacto significativo en el tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales, ya que permitiría realizar un tratamiento anticipado y diferenciar entre radionecrosis y progresión tumoral, lo que es crucial para determinar el curso de acción adecuado.

La capacidad de la silibinina de actuar contra las metástasis cerebrales a través de la inhibición de los astrocitos STAT3 reactivos se está estudiando en un ensayo clínico de prevención de recaída tras cirugía cerebral, y nuestros resultados también justificarían realizar ensayos clínicos de combinación con inmunoterapia (anticuerpos contra PD-1/PD-L1 y anti-CTLA4) para incrementar la eficacia de los tratamientos oncológicos.

4. Bibliografía científica generada

1. Álvaro-Espinosa L, de Pablos-Aragoneses A, Valiente M, Priego N.
Brain microenvironment heterogeneity: potential value for brain tumors. Front. Oncol. 2021, 11:714428. DOI: 10.3389/fonc.2021.714428.
2. Jablonska PA, JBosch-Barrera J, Serrano D, Valiente M, Calvo A, Aristu J.
Challenges and novel opportunities of radiation therapy for brain metastases in non-small cell lung cancer. Cancers. 2021, 13(9), 2141. DOI: 10.3390/cancers13092141.
3. Masmudi-Martín M, Zhu L, Sanchez-Navarro M, Priego N, Casanova-Acebes M, Ruiz-Rodado V, Giralt E, Valiente M.
Brain metastasis models: what do we need to aim for better treatments. Adv. Drug Deliv. Rev. 2021, 169:79-99.
4. Monteiro C, Miarka L, Perea-García M, Priego N, García-Gómez P, Álvaro-Espinosa L, de Pablos-Aragoneses A, Yebra N, Retana D, Baena P, Fustero-Torre C, Graña-Castro O, Troulé K, Caleiras E, Tezanos P, Muela P, Elisa Cintado E, Trejo JL, Sepúlveda JM, González-León P, Jiménez-Roldán L, Moreno LM, Esteban O, Pérez-Núñez A, Hernández-Lain A, Mazarico Gallego J, Ferrer I, Suárez R, Garrido-Martín EM, Paz-Ares L, Dalmaso C, Cohen-Jonathan Moyal E, Siegfried A, Hegarty A, Keelan S, Varešlija D, Young LS, Mohme M, Goy Y, Wikman H, Fernández-Alén J, Blasco G, Alcázar L, Cabañuz C, Grivennikov SI, Ianus A, Shemesh N, Faria CC, Lee R, Lorigan P, Le Rhun E, Weller M, Soffiatti R, Bertero L, Ricardi U, Bosch-Barrera J, Sais E, Teixidor E, Hernández-Martínez A, Calvo A, Aristu J, Martin SM, Gonzalez A, Adler O, Erez N, RENACER, Valiente M.

Stratification of radiosensitive brain metastases based on an actionable S100A9/RAGE resistance mechanism.

Nature Medicine, 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01749-8.

5. Miarka L, Valiente M.

Animal models of brain metastasis.

Neuro-Oncol Adv. 2021, 3:144-156.

6. Verdura S, Cuyàs E, Ruiz-Torres V, Micol V, Joven J, Bosch-Barrera J, Menendez JA.

Lung Cancer Management with Silibinin: A Historical and Translational Perspective.

Pharmaceuticals (Basel), 2021 Jun 11;14(6):559. doi: 10.3390/ph14060559.

7. Bosch-Barrera J, Verdura S, Ruffinelli JC, Carcereny E, Sais E, Cuyàs E, Palmero R, Lopez-Bonet E, Hernández-Martínez A, Oliveras G, Buxó M, Izquierdo A, Morán T, Nadal E, Menendez JA.

Silibinin Suppresses Tumor Cell-Intrinsic Resistance to Nintedanib and Enhances Its Clinical Activity in Lung Cancer.

Cancers (Basel). 2021 Aug 19;13(16):4168. doi: 10.3390/cancers13164168. PMID: 34439322; PMCID: PMC8394850.

8. Verdura S, Encinar JA, Fernández-Arroyo S, Joven J, Cuyàs E, Bosch-Barrera J, Menendez JA.

Silibinin Suppresses the Hyperlipidemic Effects of the ALK-Tyrosine Kinase Inhibitor Lorlatinib in Hepatic Cells.

Int J Mol Sci. 2022 Sep 1;23(17):9986.

9. Verdura S, Encinar JA, Teixidor E, Segura-Carretero A, Micol V, Cuyàs E, Bosch-Barrera J, Menendez JA.

Silibinin Overcomes EMT-Driven Lung Cancer Resistance to New-Generation ALK Inhibitors.

Cancers (Basel). 2022 Dec 11;14(24):6101. doi: 10.3390/cancers14246101.

10. Jablonska PA, Galán N, Barranco J, Leon S, Robledano R, Echeveste JI, Calvo A, Aristu J, Serrano D.

Presence of Activated (Phosphorylated) STAT3 in Radiation Necrosis Following Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases.

Int J Mol Sci. 2023 Sep 18;24(18):14219. doi: 10.3390/ijms241814219.