



MEMÒRIA

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA
CÀNCER

TERÀPIES I BIOMARCADORS ESPECÍFICS DELS ÒRGANS PER TAL DE MILLORAR EL TRACTAMENT DE LA METÀSTASI 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. Resum

La metàstasi cerebral, una complicació greu del càncer en què les cèl·lules canceroses es disseminen al cervell, planteja un desafiament significatiu en l'atenció oncològica. Actualment, els tractaments disponibles, com la radioteràpia i la cirurgia, no ofereixen resultats satisfactoris, i els pacients tenen un pronòstic poc encoratjador, amb una esperança de vida sovint inferior a un any. Investigacions recents han revelat que les cèl·lules canceroses poden transformar cèl·lules normals del cervell, anomenades *astròcits*, mitjançant l'activació d'una molècula específica anomenada STAT3. La inhibició d'aquesta molècula ha demostrat que redueix tant el nombre com la mida de les metàstasis cerebrals en models animals i en pacients tractats experimentalment. Per abordar aquest problema, el nostre projecte proposava un pla de recerca ambiciós que se centrava en tres objectius principals. En primer lloc, es buscava comprendre millor la interacció entre les cèl·lules no canceroses i les cèl·lules canceroses al cervell per identificar noves dianes terapèutiques. En segon lloc, es pretenia utilitzar aquests coneixements per millorar l'eficàcia de les teràpies disponibles, com la radioteràpia i la immunoteràpia, i es volia explorar la possibilitat de reduir-ne els efectes secundaris. En tercer lloc, es pretenia traslladar els resultats obtinguts en models experimentals a pacients, utilitzant biòpsies no invasives (mostres de sang o de líquid cefalorraquidi) per informar sobre l'estat de la interacció entre les cèl·lules canceroses i les no canceroses al cervell.

Aquest projecte de recerca col·laboratiu s'ha dut a terme en tres prestigiosos centres de recerca, combinant l'experiència d'investigadors bàsics i clínics. Es preveia que els resultats obtinguts proporcionarien la base per dissenyar nous assajos clínics per desenvolupar tractaments més efectius i precisos contra la metàstasi cerebral, cosa que oferiria esperança als pacients afectats per aquesta malaltia devastadora.

2. Resultats

S'ha identificat S100A9 com a biomarcador de biòpsia líquida (en sang) per personalitzar l'ús de radioteràpia en metàstasi cerebral, ja que la presència d'aquesta molècula confereix radioresistència als pacients tractats amb radioteràpia per a les

metàstasis cerebrals. Actualment s'està estudiant aquest biomarcador potencial en un estudi clínic prospectiu multicèntric a escala espanyola per validar-lo clínicament. S'ha identificat un panel de citocines que prediuen l'aparició de radionecrosi, fet que podria ajudar a predir quins pacients poden tenir més risc de presentar toxicitat per la radioteràpia cerebral, que continua sent un dels tractaments més utilitzats per al control local de les metàstasis al cervell.

També es va establir un mètode per avaluar biomarcadors en mostres de metàstasi cerebral, i es va identificar TIMP1 com el primer biomarcador de biòpsia líquida per seleccionar pacients que respondrien a la immunoteràpia.

Els descobriments que s'han fet durant el projecte també inclouen la justificació per a un assaig clínic utilitzant silibinina, un flavonoide natural present al card marí que té activitat com a inhibidor de pSTAT3, com a tractament complementari per controlar les metàstasis cerebrals, combinada amb anticossos anti-PD-1 i anti-CTLA4 (immunoteràpia) (resultats pendents de publicació).

3. Rellevància i possibles implicacions futures

Els resultats obtinguts tenen diverses possibles aplicacions pràctiques. En primer lloc, el biomarcador S100A9 podria ajudar a identificar pacients que són més radioresistents i que es beneficiarien menys de la radioteràpia per a les metàstasis cerebrals. S'està explorant aquest biomarcador per identificar pacients que respondran al fàrmac azeliragon en un assaig clínic en curs.

Els macròfags circulants CD74+ podrien ser un nou biomarcador per avaluar el pronòstic de la metàstasi cerebral, i la signatura transcripcional dels macròfags o micròglia CD74+ podria proporcionar nous biomarcadors per a diversos trastorns cerebrals, incloent-hi els processos tumorals, neurodegeneratius i neuroinflamatoris. La capacitat de predir l'aparició de radionecrosi podria tenir un impacte significatiu en el tractament dels pacients amb metàstasi cerebral, ja que permetria fer un tractament anticipat i diferenciar entre radionecrosi i progressió tumoral, cosa que és crucial per determinar el curs d'acció adequat.

La capacitat de la silibinina d'actuar contra les metàstasis cerebrals mitjançant la inhibició dels astròcits STAT3 reactius s'està estudiant en un assaig clínic per prevenir la recaiguda després de la cirurgia cerebral, i els nostres resultats també justificarien dur a terme assajos clínics de combinació amb immunoteràpia (anticossos contra PD-1/PD-L1 i anti-CTLA4) per augmentar l'eficàcia dels tractaments oncològics.

4. Bibliografia 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.