



International Center  
for Scientific Debate  
BARCELONA



## Sinopsis

# CANCER THERAPEUTIC RESISTANCE

## PROGRESS AND PERSPECTIVES

7 y 8 de abril, 2016

COSMOCAIXA BARCELONA. C/ ISAAC NEWTON, 26. BARCELONA

COORGANIZED BY:



WITH THE COLLABORATION OF:



---

# TRATANDO EL CÁNCER: LA LUCHA CONTRA LAS RESISTENCIAS

---

Los tratamientos contra el cáncer no dejan de progresar: a las mejoras en los diagnósticos o en las cirugías se han incorporado en los últimos años toda una batería de fármacos basados en la llamada medicina de precisión, medicamentos dirigidos a las características particulares de cada tumor en cada paciente.

Sin embargo, un nuevo obstáculo ha surgido en la lucha. Los tumores son capaces de evolucionar y adaptarse al tratamiento, haciéndose resistentes a él. En cierto modo se comportan como una infección que trata de sobrevivir. Para intentar sobreponerse a esta resistencia, los investigadores trabajan en diferentes vías de abordaje: analizan la genética completa de los tumores para conocerlos mejor y así definir mejores tratamientos, seguir su evolución y detectar los puntos débiles; al mismo tiempo investigan combinaciones de fármacos para dificultar que el tumor se escape a su acción; y desde hace unos años desarrollan la llamada inmunoterapia oncológica, la gran esperanza contra el cáncer de los últimos tiempos, basada en estimular nuestras propias defensas para atacar y controlar el tumor. Y todo ello con la mira puesta en el precio creciente de los fármacos, que amenaza con dificultar el acceso general a ellos por parte de la sociedad.

Para presentar y discutir los nuevos avances, los retos y dificultades en la lucha contra el cáncer, expertos nacionales e internacionales se reunieron en el debate '[Cancer Therapeutic Resistance](#)'. El encuentro fue organizado por [B·Debate](#) –una iniciativa de [Biocat](#) y de la [Obra Social “la Caixa”](#) para promover el debate científico–, el [Instituto Catalán de Oncología](#) (ICO) y el [Vall d'Hebron Instituto de Oncología](#) (VHIO).

---

## CONCLUSIONES

---

- Los tratamientos contra el cáncer han mejorado en los últimos años el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, un problema infravalorado en su día son las resistencias que los tumores desarrollan a las terapias, el gran obstáculo ahora mismo en la lucha contra el cáncer.
- La inmunoterapia, el estímulo de nuestras propias defensas contra el tumor, es la gran esperanza de la oncología, y hacia allí se están dirigiendo gran parte de las investigaciones.
- Los estudios genéticos a gran escala están permitiendo conocer mejor las características de cada tumor y sus puntos débiles. Las terapias del futuro pasarán por combinaciones de fármacos para dificultar que el cáncer escape a su acción.
- Un problema creciente es el aumento en el precio de los medicamentos. Parte de las soluciones pasan por un mayor diálogo entre la industria y las administraciones, a través por ejemplo de los llamados acuerdos por resultados (el hospital solo paga a la industria si su fármaco ha funcionado).

---

## LAS RESISTENCIAS AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

---

“**Hace 20 años, aproximadamente la mitad de las personas a las que se diagnosticaba un cáncer seguían vivas a los cinco años. Ahora son casi el 70%**”, aseguró [Joaquín Arribas](#), director del Programa de Investigación Preclínica en el Instituto de Investigación del Hospital Vall d’Hebron, y uno de los líderes científicos de este B·Debate. Hace también casi 20 años que comenzaron a usarse fármacos contra el cáncer basados en la medicina de precisión: en lugar de destruir de forma global a las células que se dividen, como hace la quimioterapia clásica, se dirigen a dianas concretas particularmente alteradas en las células de un tumor. Eso hace que tiendan a ser más eficaces y con efectos secundarios menores. Desde entonces, la mayor parte de los medicamentos contra el cáncer se basan en esta filosofía: “de los 45 fármacos aprobados entre 2009 y 2014, casi todos están basados en dianas farmacológicas”, aseguró Arribas.

Sin embargo, **salvo en muy contados casos, la inmensa mayoría de estos fármacos termina por fracasar**. Los tumores se comportan como comunidades vivas que [evolucionan de forma brutalmente acelerada](#), al estilo de lo que trata de hacer una infección. Algunos de ellos serán indiferentes al tratamiento desde el primer momento. Otros evolucionarán para buscar una salida: irán acumulando diferentes cambios en sus células que les permitan sobrevivir, y en muchos casos lo conseguirán. Por eso es importante diagnosticar de forma temprana un tumor, para que la cirugía (o su combinación con radioterapia y farmacoterapia) logre acabar con la totalidad de sus células antes de que puedan progresar.

[Miquel Àngel Pujana](#), investigador en el Instituto Catalán de Oncología (ICO, IDIBELL) y también líder científico del B·Debate, ejemplificó el problema con cifras: “En 2015 se diagnosticaron en el ICO 1.700 mujeres con cáncer de mama y 300 casos de resistencia al tratamiento, lo cual tiene un enorme impacto en la salud, pero también a nivel económico: **el 50% del gasto farmacéutico para el cáncer de mama se dedicó a tratar las resistencias**”. Motivado por ello, se decidió crear en el ICO e IDIBELL el programa [ProCURE](#) (Programa Contra la Resistencia Terapéutica al Cáncer), que engloba a nueve grupos diferentes de investigación en la lucha contra este problema y del que Pujana es director.

Ante esta situación surge la pregunta: ¿se sobrevaloró la capacidad de la medicina de precisión? Para Arribas esto no es así. Por ejemplo, tratamientos de este tipo logran cronificar de por vida ciertos casos de leucemia y en el caso de algunos tumores de mama “tenemos ahora cuatro líneas de tratamiento que se pueden suceder, cuando hace unos años no podíamos hacer nada”, comenta. Lo que sucede es que “se minusvaloró el problema, porque no se conocía”.

Ahora es un asunto fundamental, y son numerosas las vías que se estudian para conocerlo mejor y lograr minimizarlo. Entre ellas, entender la genética de los tumores, su evolución, y estimular al sistema inmunitario para luchar contra ellos.

---

## LA EVOLUCIÓN DE UN TUMOR Y SUS FIRMAS GENÉTICAS

---

A medida que una célula tumoral se va dividiendo, sus células hijas van acumulando mutaciones que pueden ser diferentes a las de sus progenitoras. Al final, resulta un conglomerado más o menos heterogéneo cuya variabilidad marcará si las células son sensibles a un tratamiento e incluso si podrán resistir y hacer resurgir de nuevo al tumor tras un aparente éxito inicial.

En 2011, el grupo de [Elaine Mardis](#), profesora de Genética y Medicina en la Washington University School of Medicine, participó en **la primera secuenciación genética completa de un caso de leucemia a lo largo del tiempo**. Su estudio permitió comprobar qué células respondían al tratamiento y cuáles escapaban a él. Ahora sus estudios son más ambiciosos, si cabe. “En la leucemia mieloide aguda hay muy pocos marcadores que nos indiquen el pronóstico, más allá de si responde bien o no a la quimioterapia. La genómica puede ayudarnos a mejorar esto”, comentó Mardis. Para ello [han estudiado el perfil genético tumoral](#) de más de 70 pacientes con leucemia. Lo que han visto es que si al mes persisten al menos un 5% de células con determinadas mutaciones, su pronóstico es mucho peor. Esto puede ayudar a clasificar a los pacientes para saber si necesitan nuevos tratamientos antes de que el tumor vuelva a aparecer.

El auge de las técnicas de secuenciación genética y las herramientas informáticas está aportando paulatinamente **grandes cantidades de información sobre los tumores**. El cáncer no es una única enfermedad, se habla de que hay al menos 200 tipos diferentes y **en realidad hay tantos tumores como pacientes**. Pero unos son más parecidos a otros, de ahí la necesidad de agruparlos, porque en teoría cada grupo responderá mejor a uno u otro tratamiento. Un ejemplo de estos análisis se ha hecho con el cáncer de colon: el grupo de [Rodrigo Dienstmann](#), oncólogo y director del Oncology Data Science (ODysSey) Group en el Instituto de Oncología del Vall d'Hebron, ha estudiado a gran escala la genética de más de 4000 de estos tumores y [ha establecido 4 grupos diferentes](#), con características particulares en cada uno de ellos y con un pronóstico diferente tras el tratamiento.

Otra forma de agruparlos es buscar firmas de unos pocos genes cuyas alteraciones marcan su agresividad y, en ocasiones, su respuesta a determinados fármacos. En cáncer de colon, varias de esas firmas llevan el nombre de [Ramón Salazar](#), jefe del departamento de Oncología Médica en el ICO.

Pero en ciertos casos no es suficiente con analizar el tumor, **también debe estudiarse su microentorno**, el tejido que lo envuelve y en el que se asienta. Así lo asegura [Eduard Batlle](#), coordinador del Programa de Oncología en el Institut de Recerca de Barcelona. Según Batlle, al menos en el cáncer de colon, “la tendencia de un tumor a hacer metástasis no depende tanto del cáncer en sí como del tejido que sostiene al tumor”. Lo que han visto es que la mayoría de los genes que predicen una recaída [están activos en el microentorno del cáncer](#), y que se activan en su gran mayoría por medio de una molécula llamada TGF- $\beta$ . Por eso trabajan ya en fármacos que la inhiban.



## LOS MODELOS DEL CÁNCER

Para estudiar nuevas terapias es esencial el papel de los ensayos clínicos. Pero antes de llegar a probar un fármaco en pacientes es necesario previamente investigar lo máximo posible cada fármaco en el laboratorio.

Una de las primeras formas de analizar cómo funciona y se comporta una terapia es probarla en líneas celulares, cultivos en placas de células tumorales inmortalizadas. Pero ese es solo un primer paso, muy alejado de la realidad clínica.

Para acercarse un poco más al “mundo real” se usan modelos conocidos como “xenografts”: **fragmentos de tumores de pacientes colocados en ratones de laboratorio**. Estos modelos son ampliamente usados, por ejemplo, por el grupo de [Carlos Caldas](#), profesor de oncología en la Universidad de Cambridge. Usando grandes colecciones de estos modelos han estudiado múltiples características de diversos tumores: sus mutaciones, su epigenética, su heterogeneidad. Y también buscan nuevos fármacos y combinaciones eficaces para mutaciones específicas.

Un paso más allá son lo que se conoce como Orthoxenografts, un modelo que consiste en **implantar el tumor de un paciente en el órgano correspondiente del ratón**, reproduciendo así más fielmente su biología. Uno de los máximos expertos en este modelo es [Alberto Villanueva](#), responsable del grupo de Quimiorresistencia en el ICO y cofundador de la *spin-off* [Xenopat](#), centrada en la generación de estos modelos. Su uso permite, no sólo investigar el papel de diferentes fármacos en tumores particulares, sino también reproducir el curso clínico de un paciente en concreto. Introduciendo un fragmento de su tumor en una serie de ratones pueden ensayarse diversos tratamientos en paralelo para tratar de identificar aquel que resulte más eficaz.

---

## LA INMUNOTERAPIA CONTRA EL CÁNCER: LA GRAN ESPERANZA

---

Aunque el papel de nuestras defensas contra el cáncer [se conoce desde finales del siglo XIX](#), ha sido en los últimos cinco años cuando la inmunoterapia se ha consolidado como la nueva gran esperanza contra el cáncer.

Nuestro sistema inmunitario está constantemente vigilando la aparición de presencias extrañas. Cuando un tumor se origina, sus mutaciones lo hacen ya diferente al resto de nuestras células y las defensas luchan por eliminarlo. Pero en algún momento dado pueden fracasar, porque el cáncer busca caminos para librarse de ellas.

Uno de esos caminos **es cubrirse de una especie de capa de invisibilidad**. Para ello disponen en su superficie de moléculas como la llamada PD-L1. Estas, al unirse a sus complementarias en los linfocitos del sistema de defensa, anulan su acción. Unos de los fármacos más prometedores son los llamados inhibidores de punto de control inmunitarios: anticuerpos que bloquean esta capacidad tumoral. Su introducción ha sido particularmente eficaz a la hora de tratar el melanoma (el cáncer de piel más agresivo), y también parecen actuar en tumores como los de pulmón o riñón. En gran parte por ello, **la inmunoterapia contra el cáncer fue elegida en 2013 como el avance científico más importante del año según la revista Science**.

Pero hay otro tipo de tumores en los que no parecen funcionar, y no se sabe exactamente la razón. El grupo de [Michael Karin](#), profesor de Microbiología en la Universidad de California, investiga las posibles causas en tumores como los de próstata, hígado o páncreas. “El sistema inmunitario lucha contra el cáncer y ciertas quimioterapias pueden ayudarle a reconocerlo”, aseguró Karin. Esta teoría se basa, en parte, en que la quimioterapia provoca la muerte de una gran cantidad de células tumorales y al destruirlas hace que muchas de sus sustancias extrañas se liberen, facilitando que las defensas puedan *encontrarlo*. Pero en ocasiones sucede algo paradójico. Como explicó Karin: “Algunos linfocitos B (producen anticuerpos) pueden inhibir la lucha que ejercen los linfocitos T (coordinan la respuesta inmune) contra el tumor provocada por la quimioterapia”. Estos linfocitos *rebeldes* parecen ejercer su acción a través precisamente de la molécula PD-L1 (la capa de invisibilidad), por lo que “una combinación de quimioterapia e inmunoterapia, si se administran al mismo tiempo, podría ser útil en este tipo de tumores”, aseguró.

**Otra forma de estimular al sistema inmunitario contra el cáncer son las vacunas.** Aunque son una promesa desde hace años, apenas se ha aprobado una contra el cáncer de próstata y su eficacia es más bien escasa. Pero hay nuevas estrategias que buscan aumentar exponencialmente su fuerza diseñando vacunas absolutamente personalizadas a base de buscar las mutaciones presentes en cada uno de los tumores para determinar aquellas que con más probabilidad van a desatar una fuerte reacción del sistema de defensa. [En ello trabaja](#) el grupo de [Sebastian Kreiter](#), director del Immune Therapy Development Center (TRON) en la Universidad Johannes Gutenberg de Mainz, y fruto de sus investigaciones han iniciado ya un ensayo clínico de una vacuna personalizada en pacientes con melanoma.

Y hay incluso otra pata en el abordaje de la quimioterapia. Se trata de **usar virus oncolíticos**, virus en principio inofensivos que ataquen de forma selectiva a las células tumorales. En ello trabaja el grupo de [Ramón Alemany](#), líder del Centro de Viroterapia en el ICO. “Se busca que la lucha contra el tumor sea a través del virus, pero que este también facilite la acción del sistema inmunitario”, comentó Alemany. De alguna forma sería algo similar al papel de la quimioterapia, que al destruir células tumorales se las *enseña* al mismo tiempo a las defensas. Pero no es sencillo, porque en muchos casos los virus no llegan en cantidades adecuadas y porque las defensas tienden a atacar más al virus que al propio tumor. Por eso se trabaja en soluciones. Algunas de ellas: incubar de formas especiales los virus para ocultarlos del sistema inmunitario o insertar partes del tumor en la cubierta del virus para que ataque a ambos a la vez.

De una u otra forma, el futuro parece pasar en buena medida por la inmunoterapia, aunque no en exclusiva. Así lo aseguró Joaquín Arribas: “en muchos casos, el tratamiento del cáncer pasará seguramente por una combinación de terapia inmune y de medicina de precisión sobre dianas moleculares”.

## MESA REDONDA:

### LOS ACTORES CONTRA EL CÁNCER EN LA RESISTENCIA A LAS TERAPIAS

En la lucha contra el cáncer los avances científicos son indispensables, pero también tienen un papel fundamental las decisiones políticas y los costes económicos que conllevan los tratamientos. Durante el B-Debate tuvo lugar una mesa redonda para discutir la problemática que las nuevas terapias y sus resistencias generan a nivel de la sanidad. En ella, moderados por el periodista Josep Corbella, participaron diversos actores relacionados con la administración, las asociaciones de pacientes, la industria y los investigadores.

Según [Nieves Mijimolle](#), miembro de la [Asociación Española contra el Cáncer](#) (AECC), “los pacientes viven la enfermedad, pero también viven en este mundo, y los tratamientos han sufrido con la crisis”. Unos tratamientos cada vez más caros, dado su complejo proceso de desarrollo y producción. Según [Francesc Mitjans](#), miembro de la asociación de empresas [CataloniaBio](#), “**cada fármaco contra el cáncer cuesta de media unos 1000 millones de euros**”. Un dato que el investigador Alberto Villanueva quiso matizar, entre otras cosas porque en ese cálculo “entran también los gastos que suponen otros fármacos fallidos”. Villanueva se mostró crítico con parte de la investigación, fundamentalmente por falta de interés de la industria, ya que se investiga mucho más en las resistencias a los nuevos fármacos aunque todavía apenas se usen, “cuando aún no sabemos los mecanismos de resistencia a fármacos mucho más antiguos que son hoy en día los que más se administran” (y que ya han perdido sus derechos de patente).

Una de las críticas al sistema actual español de investigación es que no se ha desarrollado suficientemente la innovación. Para Victoria Ureña, subdirectora general de Terapia Celular y Medicina Regenerativa del Instituto de Salud Carlos III, “**en España investigar siempre ha sido heroico. E innovar es kafkiano**”.

Pero más allá de ese problema, ¿cómo hacer que la escalada constante de precios en los fármacos no perjudique al paciente? Tanto para Nieves Mijimolle como para [Gabriel Capellà](#), responsable del Programa de Innovación en el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, una posible mejora pasa por los cada vez más frecuentes **acuerdos por resultado**, en los que el hospital solo paga a la industria si su fármaco ha funcionado. Según Francesc Mitjans, aunque “cada vez cuesta más desarrollar un fármaco, hay margen para el diálogo”.