

Fármacos anticancerígenos: ¿Cómo seleccionar combinaciones de moléculas pequeñas?

Adrián Gironda-Martínez.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Atacar simultáneamente múltiples vías de señalización puede resultar clave para superar la resistencia a los medicamentos en la terapia contra el cáncer. Las combinaciones de fármacos ofrecen una mayor probabilidad de éxito al evitar que las células cancerosas eludan el tratamiento. Ejemplos relevantes incluyen la resistencia en cáncer de pulmón con mutaciones en METex14 y en cáncer colorrectal metastásico con mutaciones en K-Ras. Dirigir terapias a múltiples rutas simultáneamente proporciona una base sólida para enfoques terapéuticos personalizados y más efectivos en el tratamiento de cánceres agresivos. Sin embargo, estas combinaciones deben seleccionarse atendiendo a distintos factores como las vías a los que van dirigidos. Para ello es crucial que se diseñen guías que aclaren la lógica a seguir a la hora de realizar estas combinaciones.

ABSTRACT

Simultaneously targeting multiple signalling pathways is crucial for overcoming drug resistance in cancer treatment. Combination therapies significantly increase success rates by preventing cells from developing resistance to administered drugs. Notable examples include lung cancer with METex14 mutations and colorectal cancer with K-Ras mutations. This approach is decisive for aggressive cancer types, enabling more personalized and effective treatments. However, careful selection of drug combinations, considering factors such as the pathways targeted, is vital. Well-designed guidelines are essential to optimize these choices and enhance therapeutic outcomes.

“¿Por qué algunos tipos de cáncer se curan y otros no?” Esta es una pregunta que mi hermana, en su desconocimiento sobre estas patologías y en general sobre la ciencia médica y la farmacología, me formuló hace cerca de 3 años cuando a mi madre le diagnosticaron un melanoma *in situ*. Obviamente, a esta pregunta le precedieron otras muchas, y una serie de dudas que, aunque estoy seguro su dermatólogo ya le había aclarado, preferían volver a consultar conmigo, aunque ni muchísimo menos pudiera yo dar respuesta a la mayoría de estas dada mi falta de preparación en la práctica médica.

Lo curioso del caso fue darme cuenta de que, aunque la ciencia ha adquirido a lo largo de los años, y sigue adquiriendo, un conocimiento vasto sobre la fisiopatología de los distintos tipos de cáncer, aún hoy nos encontramos con ciertas dificultades a la hora de responder a la pregunta de la primera línea de este artículo; si bien es cierto, una respuesta “fácil” siempre es la de “cada persona desarrolla su propio tipo de cáncer”. La respuesta en sí misma es perfectamente válida y correcta, pero explicarle a un paciente, o a un grupo de personas con poco conocimiento sobre estas patologías, que la dificultad de curar el cáncer radica en que en cada paciente es distinto es, cuanto menos, desalentador.

“Las combinaciones de fármacos mejoran significativamente el pronóstico de los pacientes de cáncer.”

El melanoma de mi madre, dada su localización y el grado de desarrollo, se solucionó con una “simple” cirugía ambulatoria en la que los cirujanos prefirieron no ser conservadores y rebanaron, cual carnicero, una buena porción de tejido aparentemente sano. Gracias a esta aproximación hoy, tres años después, sus revisiones en dermatología son positivas y no hay restos del melanoma por ningún sitio.

Aunque muchos tipos de cáncer pueden ser operables, el tratamiento de muchos otros no contempla la opción quirúrgica y una gran cantidad de pacientes debe someterse a la temida quimioterapia para poder luchar contra él. Es aquí donde, durante varias décadas, la investigación biomédica ha depositado grandes esfuerzos; y una de las grandes conclusiones a las que la comunidad científica ha llegado es la importancia de los tratamientos combinados, ya que mejoran significativamente el pronóstico.

En el artículo original **“Anticancer drugs: How to select small molecule combinations?”** (Trends in Pharmacological Sciences, 2024, 45(6), 503-519), que me propongo resumir y comentar aquí, Nussinov y colaboradores exploran cómo la combinación de distintos fármacos incrementa la efectividad de los tratamientos frente al cáncer, y las complejidades y estrategias involucradas en la selección de combinaciones efectivas, especialmente para superar el desafío de la resistencia a los medicamentos que surge a menudo con tratamientos que utilizan un único fármaco. Abordan preguntas clave como, ¿qué combinación de fármacos se ha de administrar? o ¿cómo seleccionar estas combinaciones? Para ello se describe qué tipo de dianas se pueden abordar y se incluyen algunos ejemplos con sus correspondientes mecanismos. Algunas de estas combinaciones no están realmente aprobadas en la práctica clínica, pero están siendo estudiadas en ensayos clínicos en múltiples fases ⁽¹⁾.

“Los tumores a menudo albergan subclones con mutaciones resistentes a la monoterapia.”

La necesidad de terapias combinadas

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos, muy potentes, capaces de eliminar las células cancerígenas. Sin embargo, el tratamiento del cáncer a menudo enfrenta obstáculos significativos debido a la aparición de resistencia a los medicamentos cuando se utilizan terapias con un único principio activo. Estos tratamientos, generalmente, se dirigen a proteínas o vías específicas dentro de las células cancerosas. No obstante, los tumores a menudo albergan subclones con mutaciones que pueden hacer que estas terapias sean ineficaces con el tiempo. A medida que las células resistentes sobreviven y se multiplican, el cáncer regresa, a menudo más agresivo que antes. Para contrarrestar esto, los oncólogos recurren cada vez más a terapias combinadas, que atacan múltiples proteínas o vías simultáneamente, reduciendo las posibilidades de resistencia y mejorando la eficacia del tratamiento.

Desafíos en la selección de combinaciones de fármacos

La selección adecuada de combinaciones de medicamentos es un proceso complejo que requiere una comprensión profunda del tumor a nivel molecular y genético. Esta selección es, además, notablemente compleja cuando se desconocen las mutaciones específicas de los subclones. Estas combinaciones deben elegirse cuidadosamente, según su capacidad para dirigirse a diferentes aspectos de la biología del tumor. Por ello, pueden diferenciarse distintas estrategias a la hora de seleccionar los fármacos a combinar: (I) combinaciones de fármacos que solo se dirigen a la proteína mutada, en las que los medicamentos pueden combinarse para dirigirse a la misma proteína de diferentes maneras, como a través de la inhibición ortostérica (directamente en el sitio activo) y alostérica (en un sitio diferente); (II) combinaciones de fármacos dirigidos a la proteína mutada y a una segunda proteína, en las que las combinaciones pueden involucrar medicamentos que apunten a proteínas

“La selección de combinaciones de fármacos debe ser cuidadosa, atendiendo a diferentes aspectos de la biología del tumor.”

dentro de la misma vía, o a diferentes vías, ya sean paralelas o redundantes; (III) otras combinaciones dirigidas a vías compensatorias, combinaciones de fármacos dirigidos a vías que las células cancerosas podrían usar para eludir rutas bloqueadas; y (IV) factores de transcripción y modificadores epigenéticos, puesto que dirigir estos reguladores es crucial para controlar la expresión de numerosos genes involucrados en la progresión del cáncer, ya sea mediante la sobreexpresión de activadores o una menor expresión de represores tumorales.

Un ejemplo claro de generación de resistencias es el uso de capmatinib (Tabrecta™, Novartis), un potente inhibidor ATP-competitivo de la proteína MET. Se diseñó para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico que presentan la mutación METex14, omisión del exón 14 en el gen de transición mesenquimal epitelial (MET). Sin embargo, y al igual que otros fármacos como imatinib (Gleevec™, Novartis), primer miembro de la clase de inhibidores de tirosina cinasa, surgen resistencias debido a mutaciones en la misma vía. Combinar medicamentos dirigidos a MET con otros que inhiban vías paralelas, como EGFR o su principal nodo activado, como K-Ras, puede ayudar a prevenir o retrasar el desarrollo de resistencias. Así, algunas de las combinaciones que se sugieren incluyen: capmatinib (Tabrecta™, Novartis) y cabozantinib (Cometriq™, Exelixis), cabozantinib más erlotinib (Tarceva™, Genentech) u osimertinib (Tagrisso™, AstraZeneca) combinado con selumetinib (Koselugo™, AstraZeneca/Merck), entre otras, para el tratamiento del cáncer de pulmón con mutaciones en EGFR.

“La administración de crizotinib produce la mutación resistente C1156Y en la proteína ALK. Afortunadamente la mutación L1198F, inducida por la combinación con lorlatinib, restaura la sensibilidad de ALK a crizotinib.”

“Crosstalk” entre vías de señalización y reconfiguración celular

Un desafío significativo en el tratamiento del cáncer es la capacidad de las células cancerosas para reconfigurar sus vías de señalización. Cuando una vía es inhibida, las células pueden activar rutas alternativas (crosstalk) para mantener su crecimiento y

supervivencia. Esta adaptabilidad es una de las razones clave por las que las terapias combinadas son necesarias.

Estrategias para una selección efectiva de combinaciones

Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes estrategias a la hora de seleccionar combinaciones de fármacos, atendiendo principalmente a qué dianas vayan dirigidos los mismos. Para ayudar en la selección de combinaciones de medicamentos efectivas, un enfoque adecuado se basa en: comprensión del perfil genético completo del tumor para identificar mutaciones clave y vulnerabilidades, usar combinaciones que apunten tanto a las vías primarias que impulsan el cáncer como a rutas alternativas que el tumor podría usar para escapar del tratamiento, y desarrollar estrategias de tratamiento flexibles que puedan ajustarse según la respuesta del tumor, incluyendo la posibilidad de rotar combinaciones de medicamentos para prevenir la resistencia.

A la hora de abordar las posibles mutaciones mediante combinaciones de fármacos dirigidos a la misma diana, un ejemplo claro podría ser el de la combinación de fármacos dirigidos a la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. La administración del fármaco crizotinib (Xalkori™, Pfizer), inhibidor ATP-competitivo, produce proliferación tumoral debido a una mutación resistente de tipo cisteína a tirosina (C1156Y). Fármacos como lorlatinib (Lorbrena™, Pfizer) inhibidor ATP-competitivo de ALK, que además actúa también sobre la tirosina cinasa ROS1 con estructura similar, provoca resistencias por medio de la mutación L1198F que evita, por impedimento estérico, la unión del fármaco a su diana. Afortunadamente, la mutación L1198F restaura la sensibilidad de ALK a crizotinib (**Figura 1**).

Terapia secuencial para las mutaciones resistentes en ALK usando inhibidores de tirosina cinasa

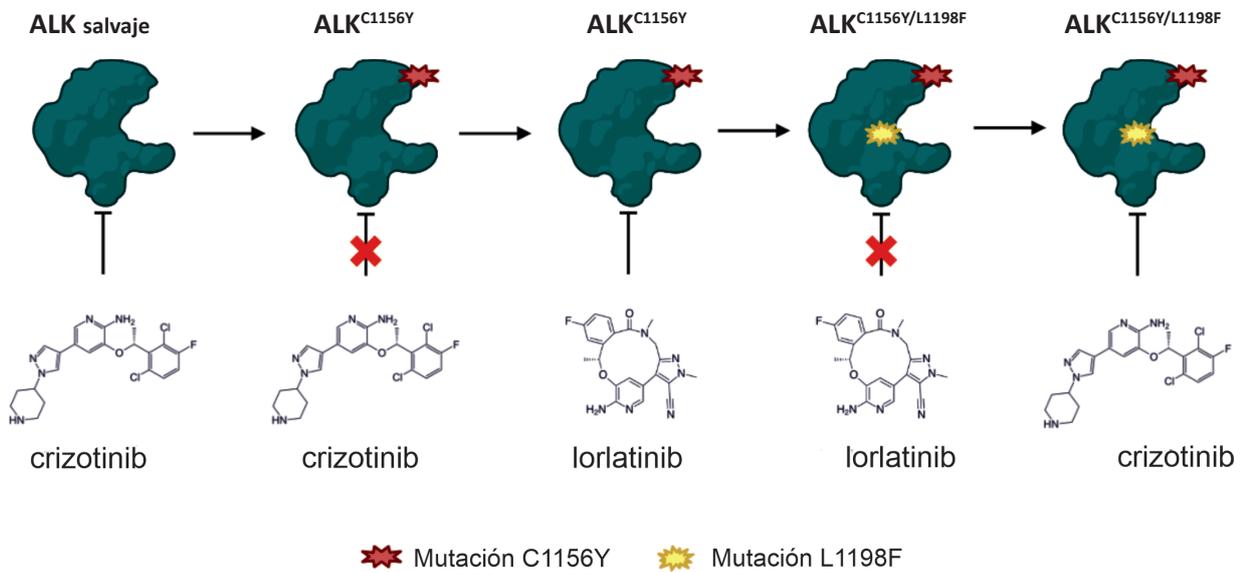


Figure 1: Terapia secuencial para las mutaciones resistentes en ALK usando inhibidores de tirosina cinasa. El tratamiento con crizotinib provoca la mutación ALK^{C1156Y} que anula la unión del fármaco al sitio de unión por impedimento estérico. El tratamiento con lorlatinib provoca a su vez la mutación ALK^{C1156Y/L1198F} que, afortunadamente, restaura la sensibilidad de la proteína mutada frente a crizotinib. Adaptado de Nussinov et al. 2024. Creado con Biorender.com

Otro ejemplo es la recuperación de la sensibilidad a inhibidores alostéricos por medio de la administración de inhibidores ortostéricos. Este es el caso de la administración del fármaco ascimib (Scemblix™, Novartis), inhibidor alostérico de la enzima ABL1 que es capaz de sensibilizar dicha proteína frente a la administración de nilotinib (Tasigna™, Novartis), un inhibidor ortostérico de esta que produce la mutación T315I que bloquea estéricamente su unión. En este caso, ninguno de los dos fármacos por separado es capaz de superar mutaciones resistentes, mientras que su uso combinado sí lo hace.

Por otro lado, el abordar el tratamiento combinando inhibidores de la proteína mutada y de otras proteínas de la misma vía de señalización confiere ciertas ventajas. Si surgen mutaciones resistentes al fármaco primario, el segundo seguirá siendo capaz de inhibir la vía de señalización. Un ejemplo claro de este tipo de combinaciones son las que se llevan a cabo abordando

mutaciones en las proteínas Ras (en su estado activado), principales oncogenes del cáncer en humanos, junto con inhibidores de la proteína SHP2 (también denominada PTPN11) en una parte superior de la vía de señalización.

Además, el abordaje a través de vías redundantes, en las que las mismas dianas o dianas de la misma familia están involucradas, también supone una estrategia atractiva para lidiar con las distintas mutaciones que puedan suceder a través de la monoterapia. Algunos ejemplos de vías redundantes son la señalización iniciada en c-MET, EGFR, HER2 y PDGFR. El compuesto ADTL-EI1712 es un ejemplo de ello. Diseñado como inhibidor dual ATP-competitivo de ERK1 y ERK5, se descubrió que es capaz de superar la inhibición de ERK5, rescatando la inhibición ERK1/2, activando, paradójicamente, la actividad transcripcional de ERK5 a través de su dominio de activación transcripcional (TAD) C-terminal (**Figura 2**).

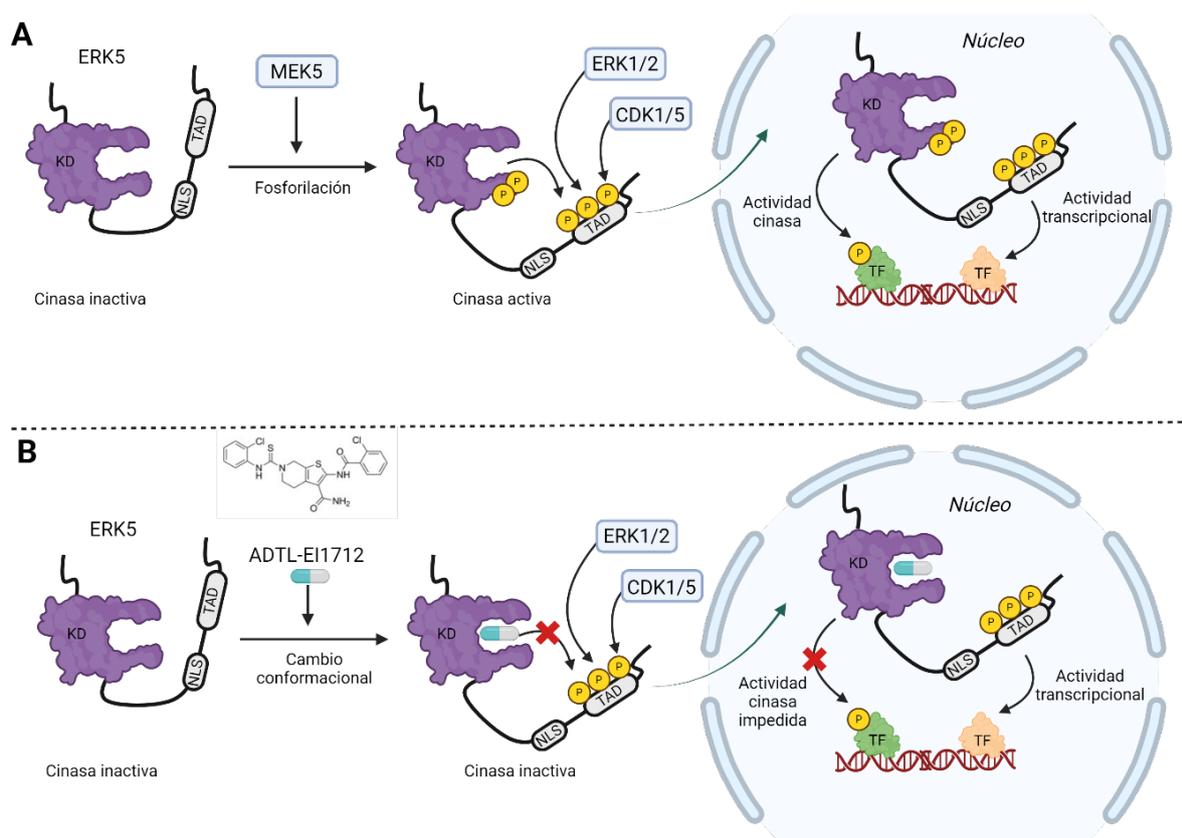


Figure 2: Regulación de la proteína ERK5. **A.** Activación canónica de ERK5. La proteína MEK5 es capaz de activar el dominio cinasa de ERK5 mediante su fosforilación. El dominio cinasa de ERK5 activada es capaz de fosforilar su propio dominio TAD C-terminal junto con las enzimas ERK1/2 y CDK1/5. A continuación, ERK5 activada, en su conformación abierta, se transloca al núcleo donde ejecuta sus actividades como cinasa, fosforilando factores de transcripción, y su actividad transcripcional, uniendo su dominio TAD con otros factores de transcripción. **B.** Activación paradójica de ERK5 mediante inhibidores de cinasa (ADTL-EI1712). En este caso, el inhibidor ADTL-EI1712 es capaz de producir un cambio conformacional, bloqueando la actividad cinasa de ERK5, pero, paradójicamente este complejo es capaz de translocarse al núcleo y ejercer su actividad transcripcional. Abreviaturas, todas por sus siglas en inglés: KD, dominio cinasa; NLS, señal de localización nuclear; TAD, dominio asociado topológicamente, TF, factor de transcripción. Adaptado de Nussinov et al. 2024. Creado con Biorender.com

Las vías paralelas son aquellas en las que las proteínas son diferentes pero el resultado de la activación de dichas vías es el mismo. Claros ejemplos de ello son las vías de proliferación de la cinasa Janus (JAK) y las vías de la familia de proteínas de transducción de señales y activación de la transcripción (STAT).

Las vías celulares están interconectadas y se comunican entre ellas, estando su regulación vinculada. Las vías compensatorias son aquellas capaces de rescatarse unas a otras ya que, aun siendo distintas en origen y en sus papeles evolutivos, comparten ciertas funciones. Un ejemplo significativo son las vías MAPK y PI3K. La vía MAPK es crucial en el proceso de proliferación celular, mientras que la vía PI3K/AKT/mTOR es esencial para la diferenciación celular. A pesar de sus diferencias se consideran vías compensatorias y es de vital importancia considerarlas a la hora de seleccionar combinaciones de fármacos.

Las combinaciones de fármacos que abordan múltiples vías de señalización tienen mayores probabilidades de alcanzar la curación

Las combinaciones de fármacos que atacan múltiples vías de señalización tienen una mayor probabilidad de éxito en la cura del cáncer porque evitan que las mutaciones resistentes eludan los tratamientos al bloquear varias rutas críticas en las células tumorales. En el ejemplo de la mutación METex14 en el cáncer de pulmón, donde la resistencia puede surgir a través de vías como Ras o EGFR, combinar inhibidores de MET con fármacos que bloqueen vías paralelas puede prevenir esta resistencia. En el cáncer colorrectal metastásico, las mutaciones en K-Ras, que suelen ser resistentes a tratamientos como cetuximab, pueden superarse combinando fármacos que degraden β -catenina y Ras simultáneamente, los denominados PROTAC, del inglés "proteolysis targeting chimera".

“El proceso de “rewiring” o reconfiguración celular permite a las células cancerosas adaptarse a los tratamientos.”

“Aún se necesitan pautas y criterios que puedan ayudar a tomar decisiones complejas sobre la combinación de fármacos en un entorno clínico.”

“La combinación de fármacos se ha aplicado con éxito en enfermedades como el cáncer o el VIH.”

“Otras áreas terapéuticas, como las enfermedades neurodegenerativas, podrían beneficiarse del concepto de terapia combinada.”

Sin embargo, predecir las vías y proteínas correctas para atacar es complicado. A medida que las células cancerosas se dividen, aumentan los errores genéticos, lo que puede generar resistencia a los medicamentos. Este proceso, conocido como "rewiring" o reconfiguración celular, altera las interacciones proteína-proteína y permite a las células cancerosas adaptarse a los tratamientos. Las mutaciones activadoras en oncogenes y las mutaciones supresoras en genes tumorales juegan un papel crucial en la transformación celular, lo que puede conducir a un cáncer más agresivo.

Además, la transformación celular implica múltiples eventos genéticos y epigenéticos que alteran el equilibrio entre la proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Aunque las mutaciones individuales son importantes, la combinación y la fuerza de las señales generadas por estas mutaciones son las que impulsan el ciclo celular y promueven la proliferación tumoral. La estrategia más efectiva para combatir estas adaptaciones es utilizar terapias combinadas que bloqueen múltiples vías simultáneamente, minimizando la probabilidad de que las células cancerosas desarrollen resistencia y se vuelvan más agresivas.

Conclusión y perspectivas en el tratamiento del cáncer

Si bien se ha avanzado significativamente en la comprensión de cómo seleccionar combinaciones de medicamentos, aún se necesitan pautas y criterios más refinados que puedan ayudar a tomar estas decisiones complejas en un entorno clínico. La medicina personalizada, que adapta el tratamiento según las características específicas del tumor de cada paciente, supone el futuro de la terapia contra el cáncer. A medida que se profundice en la comprensión de la biología del cáncer y surjan nuevas tecnologías, se espera que la efectividad de las terapias combinadas continúe mejorando, ofreciendo mejores resultados para los pacientes.

Las combinaciones de fármacos como estrategia en otras enfermedades

El concepto de combinación de fármacos se remonta a 1965 cuando Emil Frei y colaboradores lanzaron la primera quimioterapia combinada para el tratamiento de la leucemia aguda infantil ⁽²⁾. Desde entonces, las terapias combinadas se han ido implementando en el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades infecciosas como el VIH ⁽³⁾.

Por otro lado, resulta evidente que otras áreas terapéuticas, como las enfermedades neurodegenerativas, podrían beneficiarse de esta aproximación. Desde hace ya varios años la comunidad científica deposita esfuerzos en buscar combinaciones de fármacos que ataquen diferentes rutas y mecanismos fisiopatológicos de enfermedades como el alzhéimer, o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En este sentido, existen diferentes aproximaciones. La primera, la aproximación multidiana, pretende abordar varias dianas farmacológicas con un único fármaco; la segunda es la estrategia que hemos comentado a lo largo de este artículo, combinar fármacos que ataquen distintas dianas en una o varias rutas. Nuestro grupo de investigación lleva ya varios años dedicado a la búsqueda de fármacos multidiana y/o combinaciones de fármacos para intentar mejorar el tratamiento y pronóstico de algunas enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer o la ELA ^(4,5). Otros grupos, como el liderado por el profesor Antonio G. García (Fundación Teófilo Hernando), pretenden, además, abordar la aproximación de la terapia combinada mediante la búsqueda de fármacos reposicionados, que ayudarían, a priori, a recortar los tiempos de desarrollo y llegada al paciente ⁽⁶⁾.

Si en algún momento llegásemos a encontrar esa combinación perfecta es aún una pregunta difícil de responder. Pero algo que es evidente es que, aunque en los años 80 los enfermos de VIH recibían un diagnóstico fatal, hoy en día estos pacientes pueden desarrollar una vida prácticamente normal, gracias al uso de las terapias combinadas. Si nuestros esfuerzos continúan en la misma línea, podemos y debemos ser optimistas y, quizá, dentro de algunas décadas, enfermedades tan devastadoras como el alzhéimer o la ELA acaben siendo un traumático pero esperanzador recuerdo de que “todo es posible en medicina”.

REFERENCIAS

1. Nussinov R, Yavuz BR, Jang H. Anticancer drugs: How to select small molecule combinations? Trends in Pharmacological Sciences. 1 de junio de 2024;45(6):503-19.
2. Frei E, Karon M, Levin RH, J. Freireicii E, Taylor RJ, Hananian J, *et al.* The Effectiveness of Combinations of Antileukemic Agents in Inducing and Maintaining Remission in Children with Acute Leukemia. Blood. 1 de noviembre de 1965;26(5):642-56.
3. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. Current Opinion in Virology. 1 de junio de 2016;18:50-6.
4. Lajarín-Cuesta R, Nanclares C, Arranz-Tagarro JA, González-Lafuente L, Arribas RL, Araujo de Brito M, *et al.* Gramine Derivatives Targeting Ca²⁺ Channels and Ser/Thr Phosphatases: A New Dual Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. J Med Chem. 14 de julio de 2016;59(13):6265-80.
5. Lajarín-Cuesta R, Arribas RL, Nanclares C, García-Frutos EM, Gandía L, de los Ríos C. Design and synthesis of multipotent 3-aminomethylindoles and 7-azaindoles with enhanced protein phosphatase 2A-activating profile and neuroprotection. European Journal of Medicinal Chemistry. 5 de septiembre de 2018;157:294-309.
6. Torres-Rico M, García-Calvo V, Gironde-Martínez A, Pascual-Guerra J, García AG, Maneu V. Targeting calciumopathy for neuroprotection: focus on calcium channels Cav1, Orai1 and P2X7. Cell Calcium. 1 de noviembre de 2024;123:102928.