

Elba del Val Oriza

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Junio 2018

## 1. Introducción

**¿Qué es el melanoma?**  
El melanoma es una neoplasia de los melanocitos que en la mayoría de los casos se localiza en la piel (95%).

4% tumores malignos de piel → 80% muertes por cáncer de piel

España: 9,7 casos/ 100.000 habitantes

Datos tomados de: <https://www.seom.org/>

### Tratamiento del melanoma metastásico

#### TERAPIA DIRIGIDA

Frente a las quinasas BRAF y MEK. El 40-60% pacientes con melanoma tienen la vía MAPK/ERK hiperactivada debido a la **mutación BRAF V600E<sup>1</sup>**

**Inhibidores de BRAF**  
Anti-CTLA4

**Inhibidores de MEK**

**Anti-PD1**

Supervivencia global: 6-9 meses

#### INMUNOTERAPIA

El bloqueo de receptores que regulan "a la baja" la activación del sistema inmune permite reactivarlo para que destruya células tumorales

**1<sup>er</sup> cáncer en el que se aprobó la IT con anticuerpos**

Supervivencia global: 10-25,1 meses

Quimioterapia "tradicional" (Año 2011)

La TD y la IT han revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico en los últimos años, con un incremento en la duración de la RO, SG y SLP sin precedentes en este tipo de cáncer.

Sin embargo, en la actualidad se está viendo que gran parte de los pacientes tratados con TD o IT desarrollan **farmacorresistencia**, la cual permite que la enfermedad progrese.

### ¿Y ahora qué?

Replicación: ADN → Transcripción → ARN → Traducción → Proteína

El ncRNA más expresado en tejidos somáticos eucariotas<sup>2</sup> → **¡miRNA!**

Protagonista del estudio de la regulación postranscripcional en eucariotas durante las dos últimas décadas

Existen >2.500 miRNAs humanos que regulan la expresión de ≈ 5.300 genes (30% total)<sup>2</sup>

Su expresión está regulada por factores de transcripción y de forma epigenética

**MECANISMO DE ACCIÓN**  
Los miRNAs inhiben la traducción y promueven la deadenilación y degradación de mRNA

Más de la mitad de los miRNAs conocidos están localizados en regiones genómicas cuya alteración es frecuente en diferentes tipos de cáncer

... y en melanoma ??

## 2. Objetivos

1. Estudiar la posible implicación de los miRNAs en el desarrollo de melanoma.
2. Investigar la farmacorresistencia frente a la terapia dirigida y buscar qué estrategias se están llevando a cabo para sortearla.
3. Valorar la introducción de los miRNAs en la terapéutica de melanoma.

## 3. Metodología

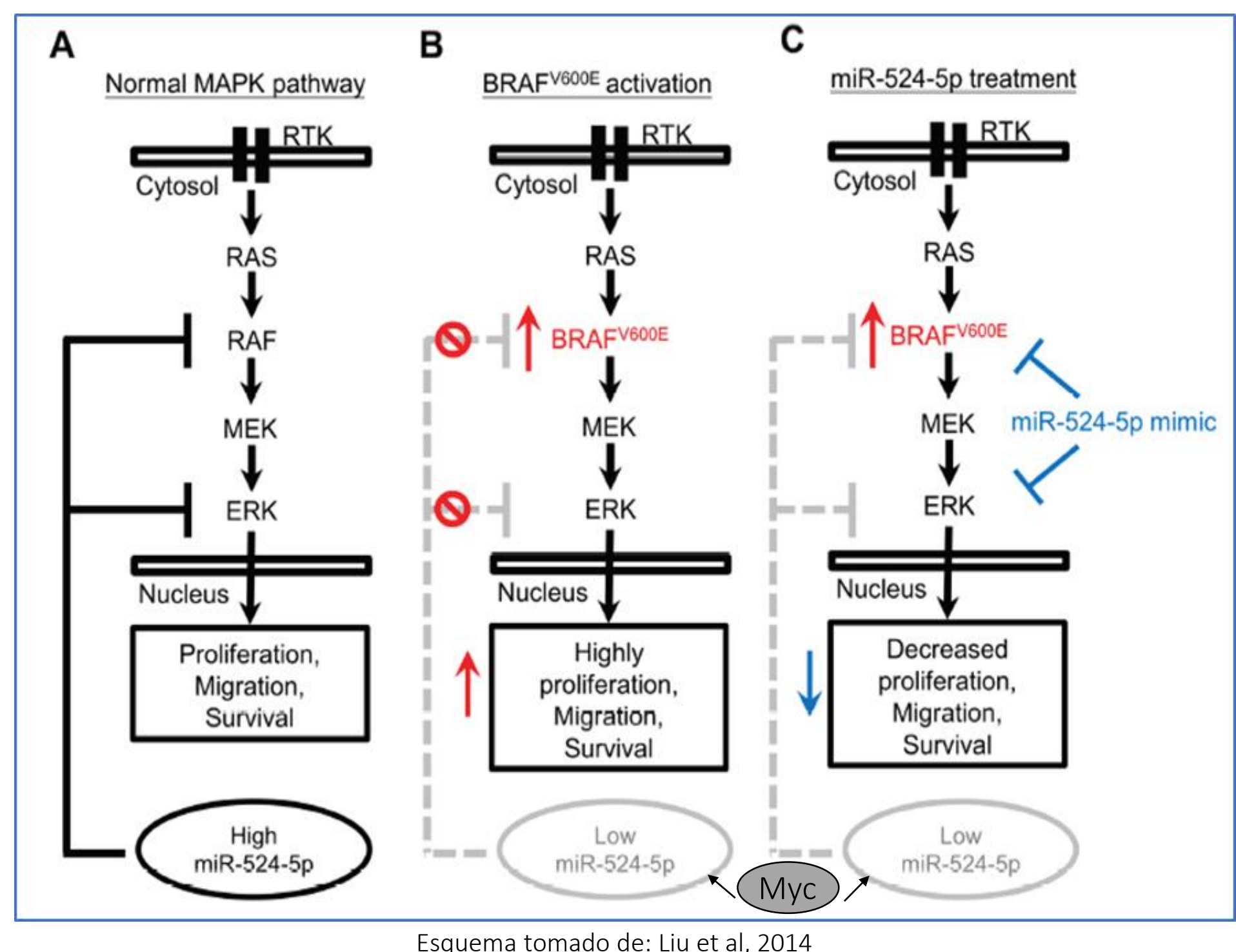
Búsqueda bibliográfica en:

## 4. Resultados y discusión

**1** El patrón de expresión de miRNAs es diferente en una célula melanocítica y en una tumoral de melanoma

En los melanomas BRAF mutados gran parte de los efectos reguladores de la melanogénesis se ejercen a través de la inducción o represión de miRNAs<sup>2</sup>

Existe una relación inversa entre la activación de la vía MAPK/ERK y los niveles de expresión de: **miR-524-5p<sup>3</sup>**



**miR-524-5p es diana de la vía MAPK/ERK, pero a su vez tiene la capacidad de inhibirla disminuyendo la expresión de BRAF y ERK2.**

**2** La reactivación de la vía MAPK/ERK es el mecanismo predominante de farmacorresistencia (70-80% de los pacientes que progresan a la terapia con iBRAF<sup>1</sup>), y puede producirse por:

- Alteraciones específicas en BRAF
- Sobreexpresión de MAP3K alternativas
- Mutaciones que activan la vía MAPK/ERK

Estrategias para evitar la aparición de farmacorresistencia: **TERAPIAS COMBINADAS**

Combinación de iBRAF e iMEK → Terapia de elección en melanoma metastásico BRAF mutado, pero el 50% de los pacientes siguen desarrollando resistencia a los 12 meses<sup>1</sup>

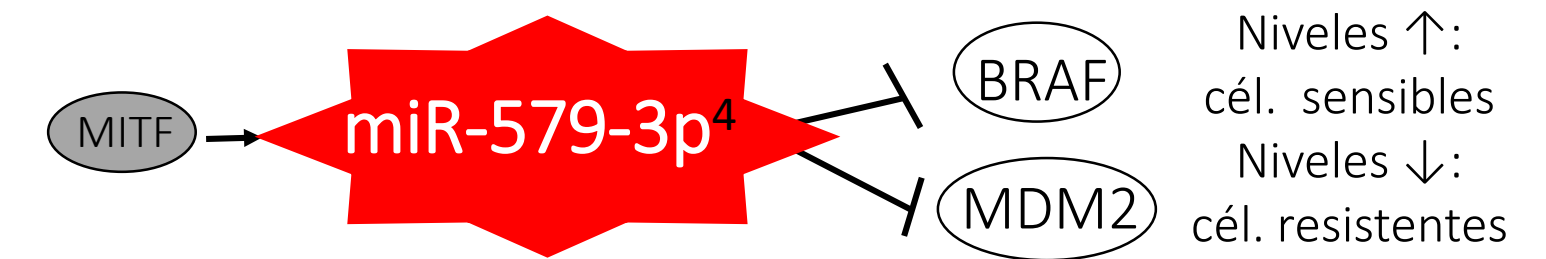
Combinación de inhibidores de MAPK/ERK y de PI3K/AKT

Combinación de iBRAF e inmunoterapia

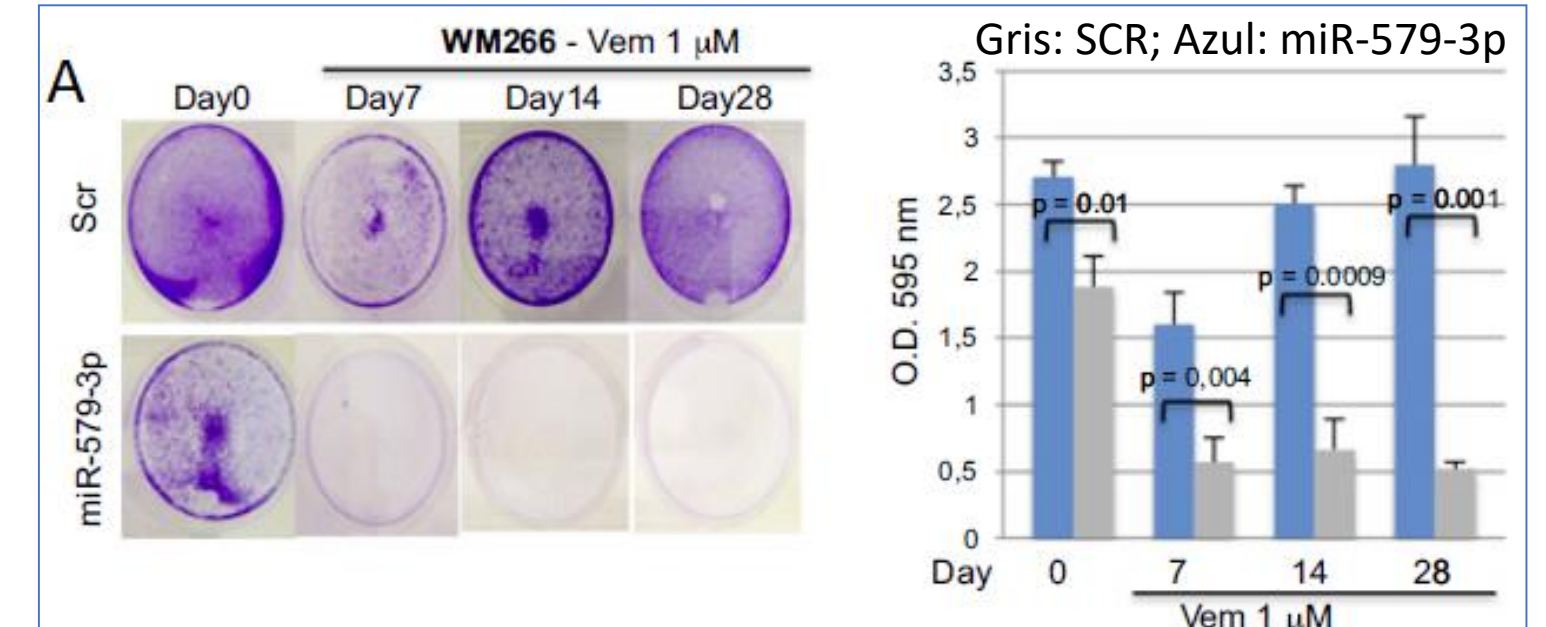
EECC fase 3

Las nuevas estrategias deberán buscar combinaciones más complejas que estén dirigidas frente a varias vías de señalización y que no tengan efectores de resistencia comunes.

**3** 420 miRNAs controlados por la vía MAPK/ERK<sup>4</sup>: ¿alguno está relacionado con la resistencia a la TD?



La sobreexpresión de miR-579-3p es capaz de impedir el desarrollo de resistencia a iBRAF:



También es capaz de potenciar la inhibición por iMEK en células de melanoma iBRAF-resistentes:

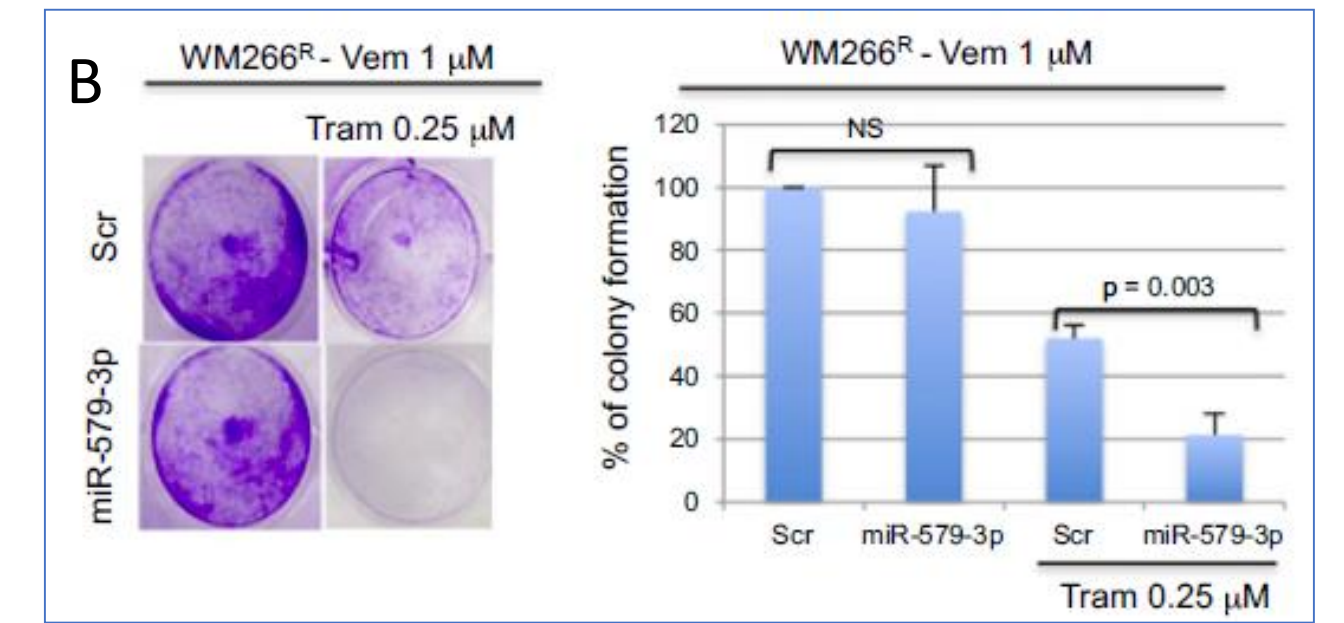


Fig. A y B tomadas de: Fattore L et al, 2017

**miR-524-5p parece tener potencial terapéutico como complemento de la TD para evitar el desarrollo de farmacorresistencias.**

## 5. Conclusiones

1. La desregulación de la vía MAPK/ERK ocasiona alteraciones en el perfil de miRNAs, y cuando se restablecen los niveles basales se produce una regresión del fenotipo maligno.
2. El 50% de los pacientes tratados con terapia dirigida combinada continúan desarrollando farmacorresistencia, por lo que es necesaria la búsqueda de nuevas combinaciones que vengán o eviten la aparición de las mismas.
3. La recuperación del perfil de miRNAs mediante moléculas miméticas potencia el efecto inhibitorio de la vía MAPK/ERK con la terapia dirigida (tanto monoterapia como terapia combinada) y podría impedir el desarrollo de farmacorresistencia.

## 6. Bibliografía destacada\*

1. Lim et al. Mechanisms and strategies to overcome resistance to molecularly targeted therapy for melanoma. Cancer. 2017.
2. Fattore L et al. MicroRNAs in melanoma development and resistance to target therapy. Oncotarget. 2017.
3. Liu et al. miR-524-5p suppresses the growth of oncogenic BRAF melanoma by targeting BRAF and ERK2. Oncotarget. 2014.
4. Fattore L et al. miR-579-3p controls melanoma progression and resistance to target therapy. Proc Natl Acad Sci. 2016.

\*El resto de la bibliografía (64 referencias) queda recogida en la memoria del trabajo.

ABREVIATURAS: TD: terapia dirigida; IT: inmunoterapia; ncRNA: RNA no codificante; miRNA/miR: microRNA; RO: respuesta objetiva; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; EECC: ensayos clínicos.