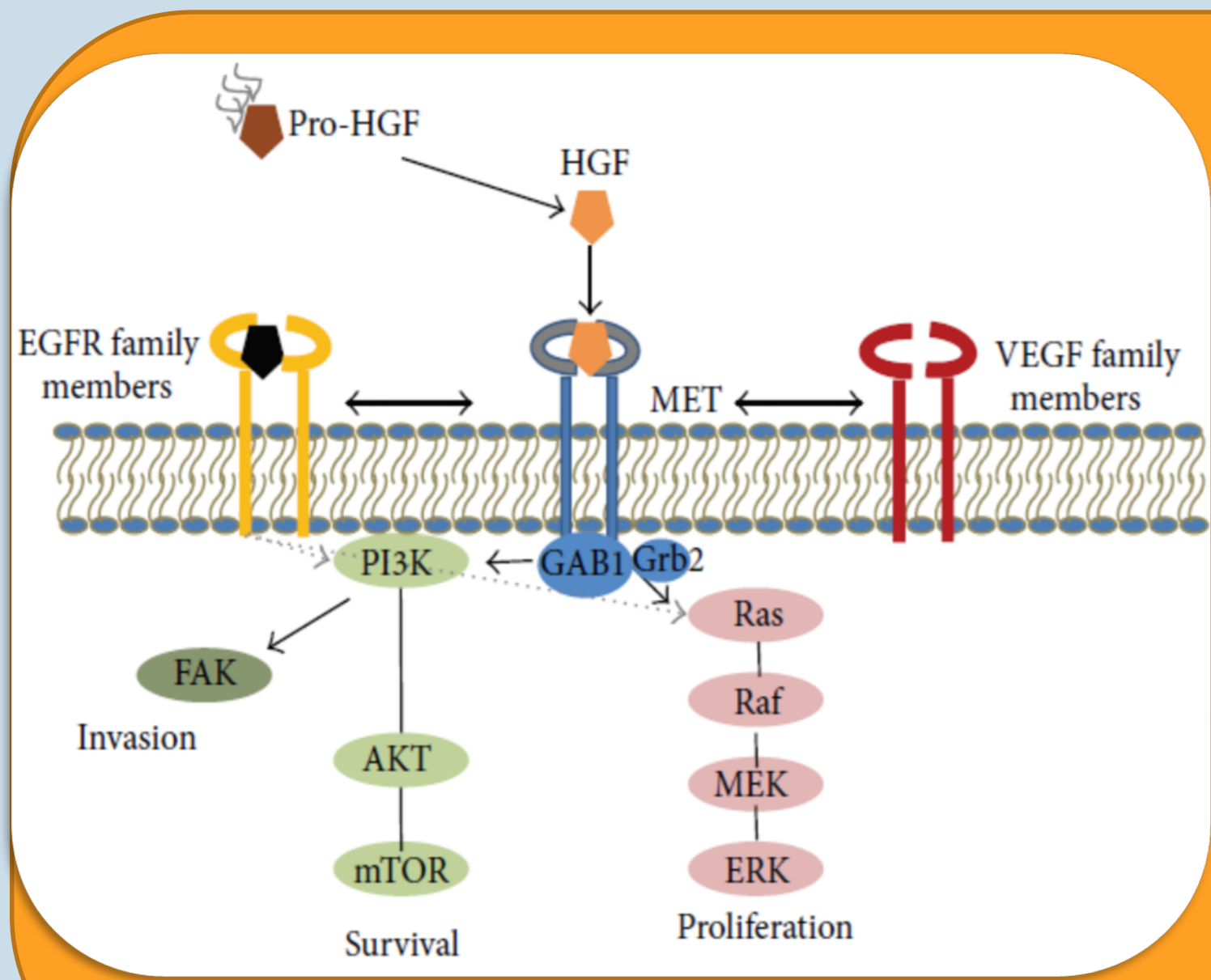




LA RUTA DE CRECIMIENTO DE HGF Y SU RECEPTOR C-MET COMO DIANA TERAPÉUTICA PARA EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

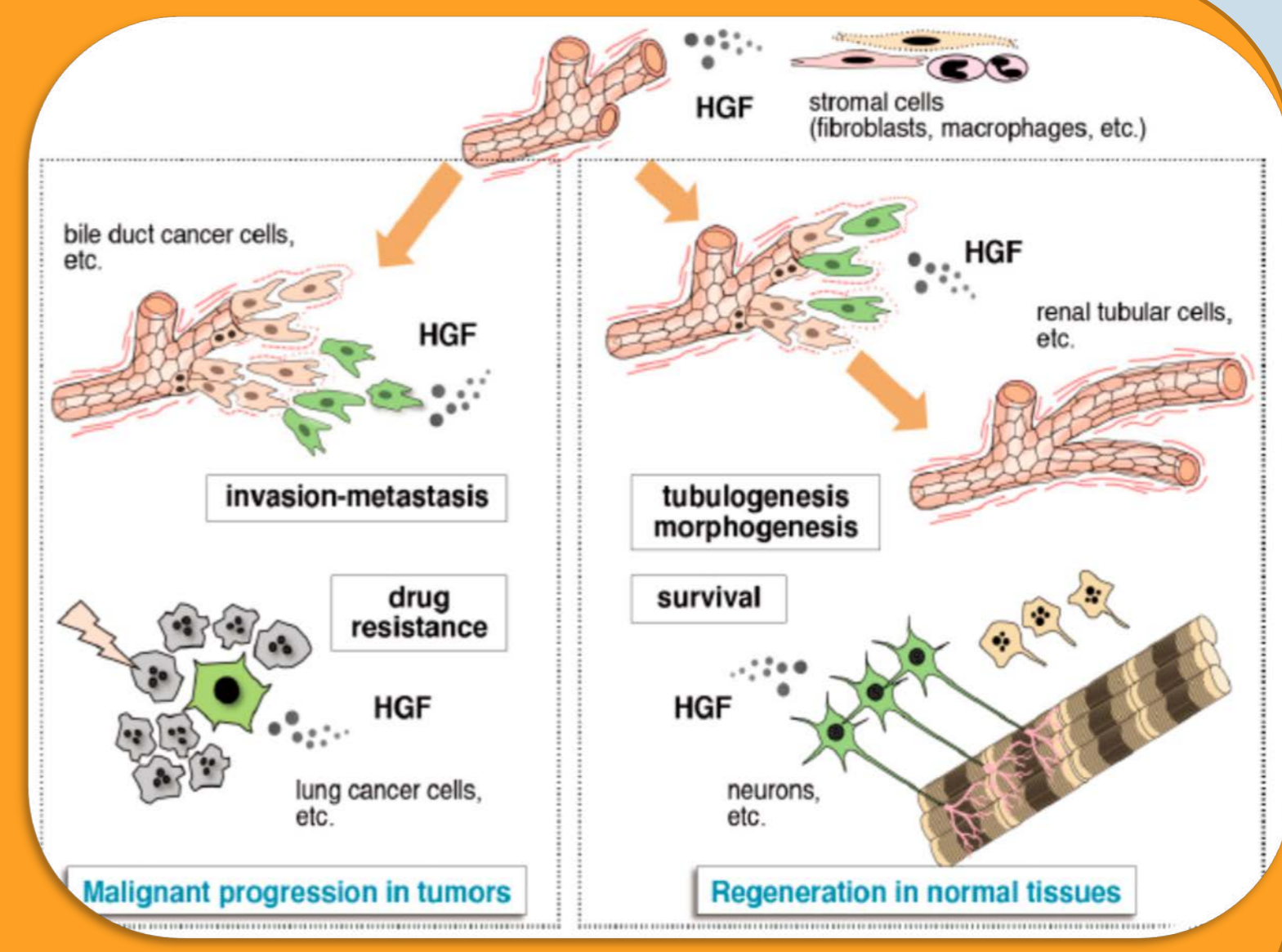
Trabajo de Fin de Grado. 2016/2017
Solís Olivares, Jorge

INTRODUCCIÓN



El receptor MET es un receptor de tipo tirosina quinasa cuyo ligando es el HGF y su activación puede desencadenar múltiples respuestas celulares, que incluyen la proliferación celular, supervivencia, motilidad, invasión, angiogénesis y morfogénesis. Presenta una doble vertiente de interés en la práctica clínica:

- **Regeneración tisular.** Favorece cicatrización y regeneración.
- **Carcinogénesis.** Se ha visto una activación aberrante de la vía, implicada en iniciación y progresión del cáncer, fundamentalmente en la progresión y agresividad de los tumores, metástasis y resistencia a terapias.



HGF/MET COMO DIANA TERAPEÚTICA EN CÁNCER

Inhibición de la activación de HGF. La activación de HGF depende del activador de HGF (HGFA) y los inhibidores de HGFA (HAI).

SRI 31215 (pequeña molécula)

Fase II → Cáncer de colon y prevención de resistencia

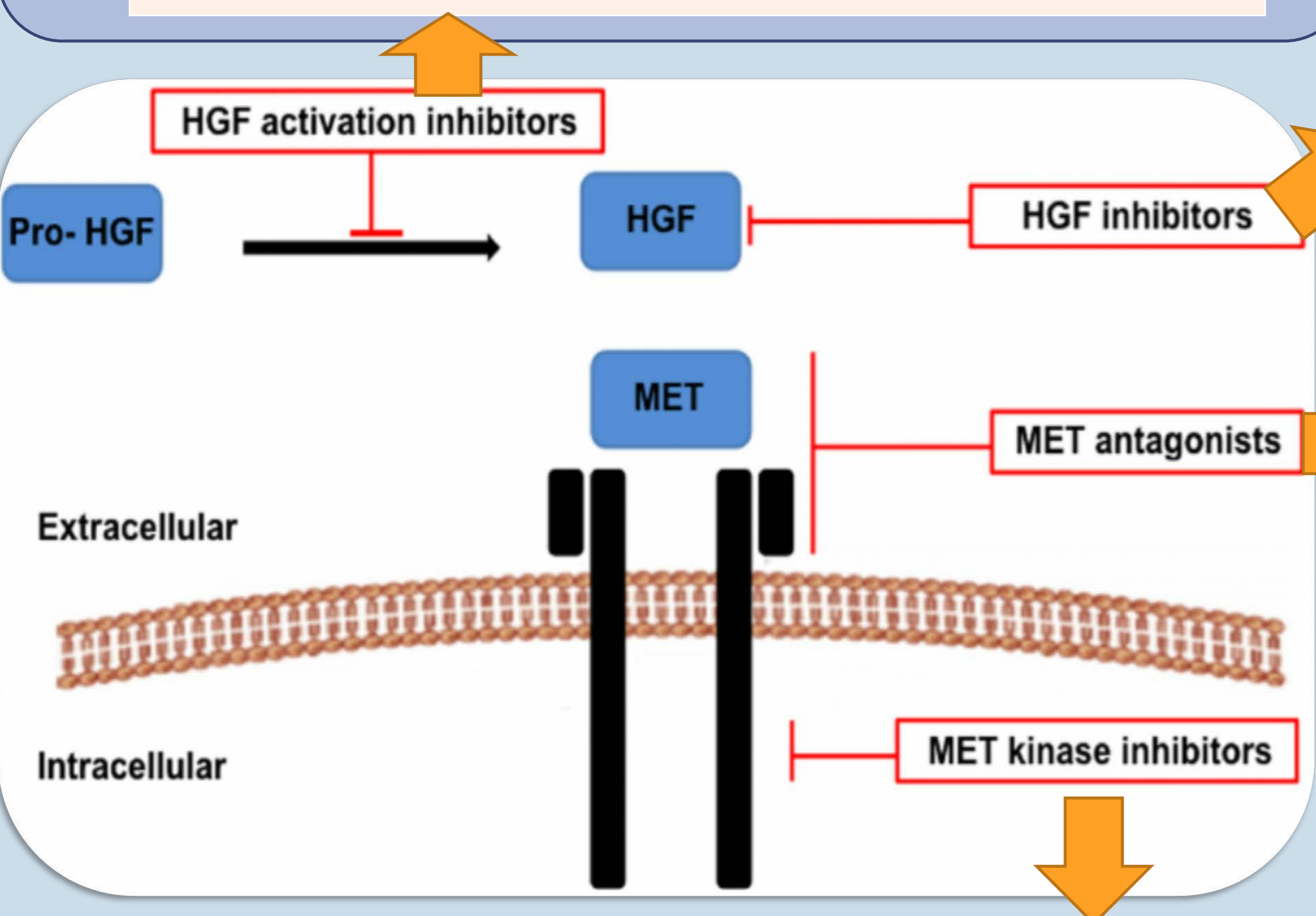
Inhibición de la unión de HGF. Se unen a HGF y bloquean la unión al receptor MET. Son anticuerpos monoclonales y varios de ellos se han probado preclínicamente.

Rilotumumab (anticuerpo monoclonal)

Ficlatuzumab (anticuerpo monoclonal)

Fase II → Aumento de PFS y OS en cáncer gástrico y NSCLC

Fase II → NSCLC avanzado con EGFR mutado (combinado con erlotinib)



Antagonistas de MET. Los antagonistas de MET compiten con HGF por la unión a MET, dando como resultado la degradación de MET y posterior inactivación.

Onartuzumab (anticuerpo monoclonal)

Emibetuzumab (anticuerpo monoclonal)

Fase II y III → NSCLC con sobreexpresión de MET
Fase III → cáncer gástrico avanzado con sobreexpresión de MET

Fase II → Combinado con erlotinib. NSCLC resistentes a TKI de EGFR

Inhibidores de la actividad quinasa de MET. Otro método para inhibir la vía MET es a través de los inhibidores de la actividad quinasa de MET que se dirigen a la región intracelular del receptor. Los podemos encontrar tanto selectivos como no selectivos.

SELECTIVOS

NO SELECTIVOS

Tivantinib (pequeña molécula)

Savolitinib (pequeña molécula)

Crizotinib (pequeña molécula)

Carbozantinib (pequeña molécula)

Fase III → NSCLC avanzado o metastásico
Fase III en HCC

Estudios preclínicos → Actividad antitumoral en carcinoma de células renales

Aprobado para NSCLC avanzado positivo para ALK

Aprobado por la FDA para cáncer medular metastásico progresivo.
Fase III → gran variedad de tumores sólidos

CONCLUSIÓN

Los ensayos clínicos de monoterapia con fármacos dirigidos contra MET han mostrado resultados prometedores. En el futuro, una estratificación precisa de la población de los pacientes y de las combinaciones racionales de tratamiento basadas en el perfil molecular de los tumores serán fundamentales para el éxito de la terapia dirigida frente a MET en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Garajová et al. *c-Met as a Target for Personalized Therapy*. Translational Oncogenomics 2015;7(S1) 13–31 doi: 10.4137/TOGOG.S30534.
- Granito, A.; Guidetti, E.; Gramantieri, L.; 2015. *c-MET receptor tyrosine kinase as a molecular target in advanced hepatocellular carcinoma*. J Hepatocell Carcinoma. 2015;2:29-38. doi: 10.2147/JHC.S77038. eCollection 2015