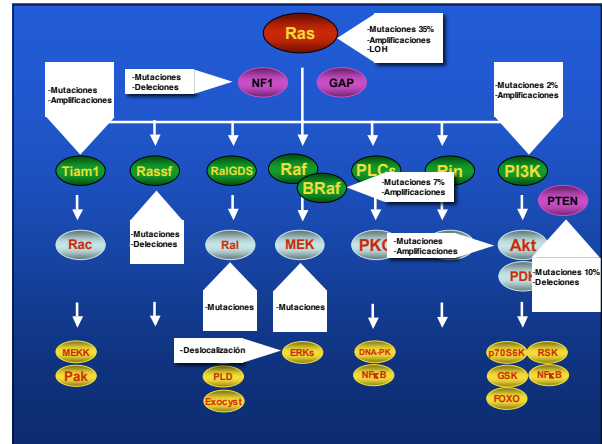


	Breast	-	<5%	-
Lung	Small cell	-	-	-
	Non-small	-	30%(adeno)	<5%
Head & neck	Squamous	35%	-	-
Skin	Melanoma	-	-	<20%
	Non-Melanoma	30-50%	<5%	-
Digestive track	Esophagus	-	-	-
	Stomach	-	<50%	<5%
	Pancreas	-	90%	-
	Cholangio & gall bladder	-	90%	-
	Colorectal	-	40%	10%
Urogenital	Kidney	<10%	-	-
	Urothelial	<10%	<10%	-
	Prostate	<5%	-	-
	Ovarian	-	rare	-
	Endometrial	-	40%	-
	cervical	20-30%	-	-
Endocrine	Thyroid	90%	90%	90%
	Pheocromo. Medullary	-	-	-
Lymphomas	Hodgkins	-	-	-
	Non-Hodgkins	-	-	-
	Myeloma	-	-	10%
Leukemias	Acute myeloid	-	-	25%
	Acute lymphoid	-	-	10-20%
	Chronic myeloid	-	-	rare
	Chronic lymphoid	-	-	25%
	CMML	-	-	65%
	MDS	-	-	24%
Childhood T.	Neuroblastoma	-	-	-



NF1

NEUROFIBROMATOSIS -1: Enfermedad de Von Recklinghausen:

- 1/4000 nacimientos.
- Manchas cutáneas color café.
- Tumores benignos, neurofibromas, gliomas ópticos, en nervios periféricos.
- Alta incidencia de tumores.
- Delección o mutaciones inactivadoras de la actividad GAP.

GAP

"Port Wine Stain": Síndrome de Sturge-Weber-Klippel?:

- 1/3000 nacimientos.
- Malformaciones capilares
- Manchas cutáneas color pardo.
- Tumores benignos, angiomas.
- Alta incidencia de tumores.
- Delección o mutaciones inactivadoras de la actividad GAP.

H-Ras

SÍNDROME DE COSTELLO

- < 100 casos.
- Retraso mental, macrocefalia.
- Tumores benignos.
- Alta incidencia de tumores: rhabdomyosarcomas, cáncer de vejiga
- Mutaciones de H-Ras (G12, 13 D,S,A,V) en línea germinal.

K-Ras

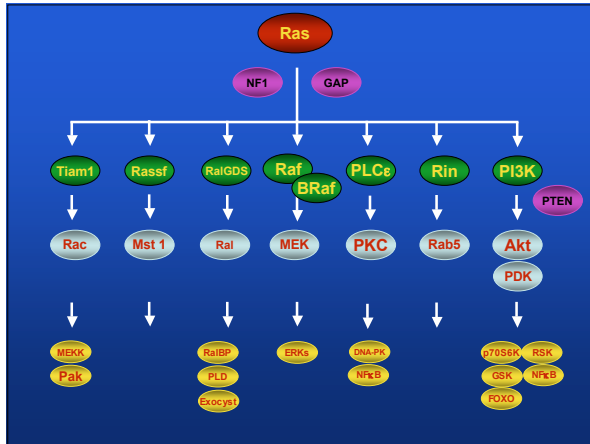
SÍNDROME DE NOONAN

- 1/2500 casos.
- Malformaciones, enfermedad cardíaca, retraso mental.
- Tumores benignos.
- Alta incidencia de tumores: páncreas.
- Mutaciones de K-Ras (G12, 13 D,S,V,Q) en línea germinal.

H-Ras

SÍNDROME CUTANEO-CRANEOFACIAL

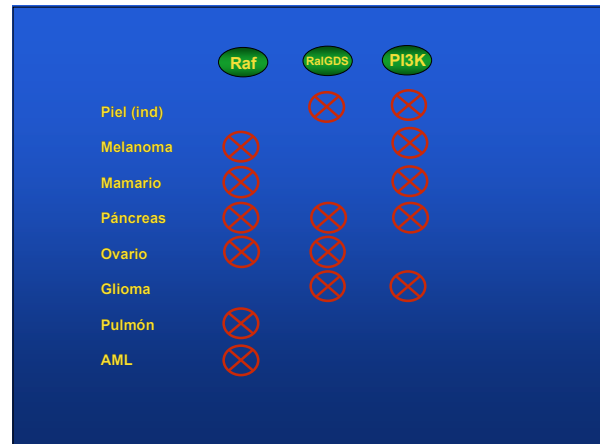
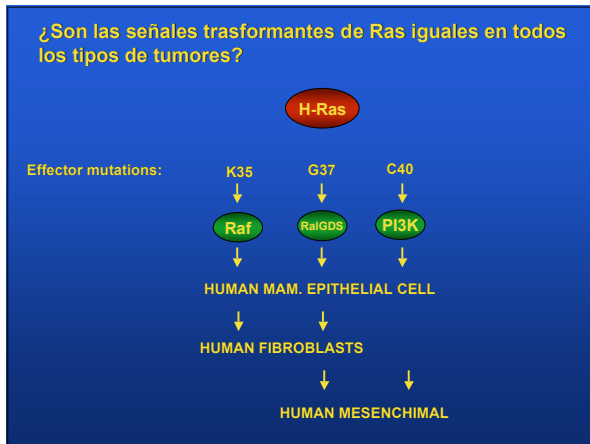
- < 100 casos.
- Retraso mental, cardiopatías, baja estatura.
- Tumores benignos.
- Alta incidencia de tumores:
- Mutaciones de H-Ras (G12, 13 D,S,A,V) en línea germinal.
- Mutaciones en B-Raf 50%, MEK 30%

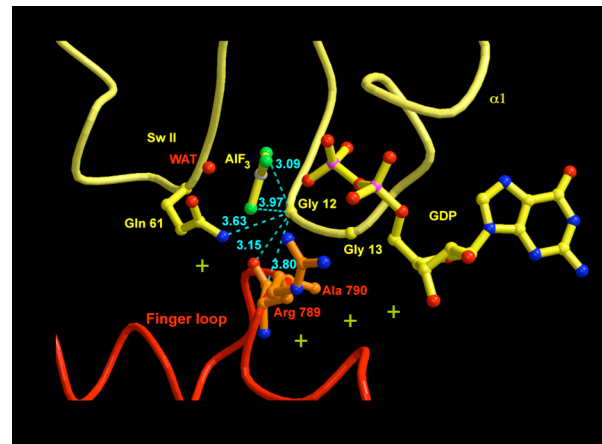
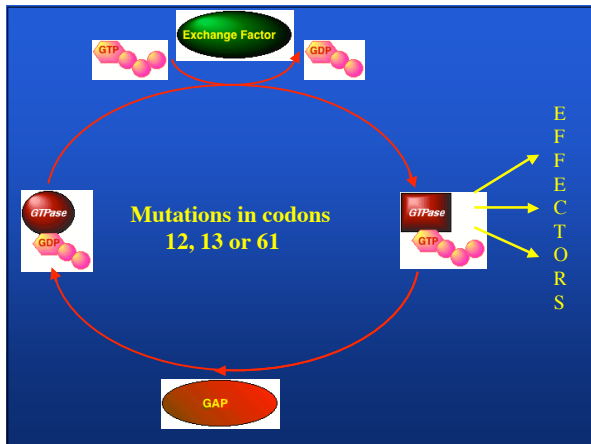
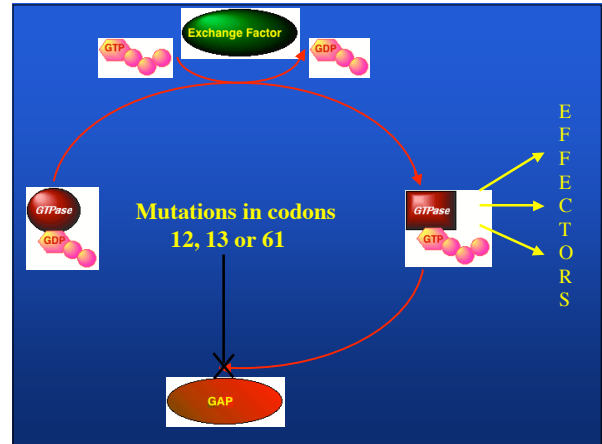
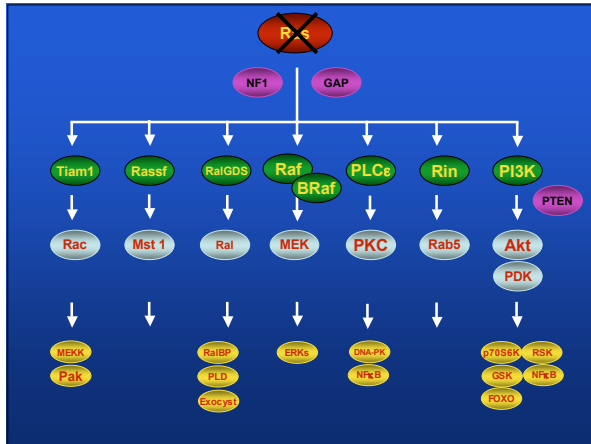


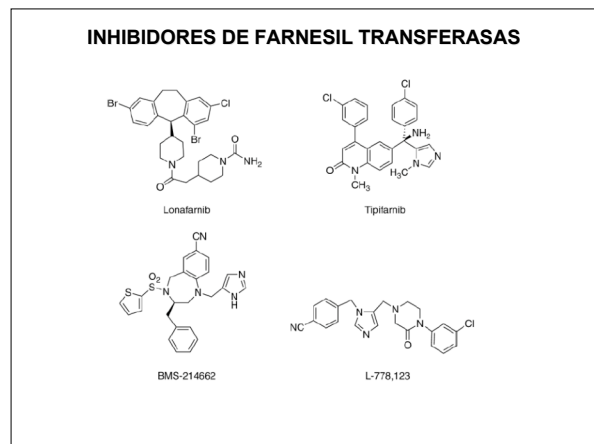
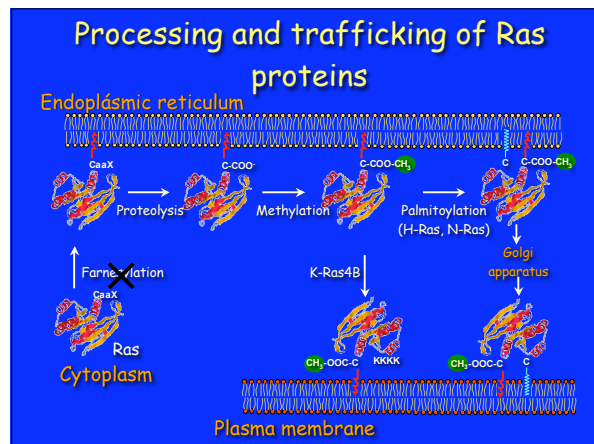
¿Son las señales transformantes de Ras iguales en todos los tipos de tumores?

¿Es suficiente el bloqueo de una determinada ruta para parar la progresión tumoral?

¿Puede el bloqueo de una determinada ruta ser tan extremadamente tóxico que nos impida utilizarla como diana terapéutica?

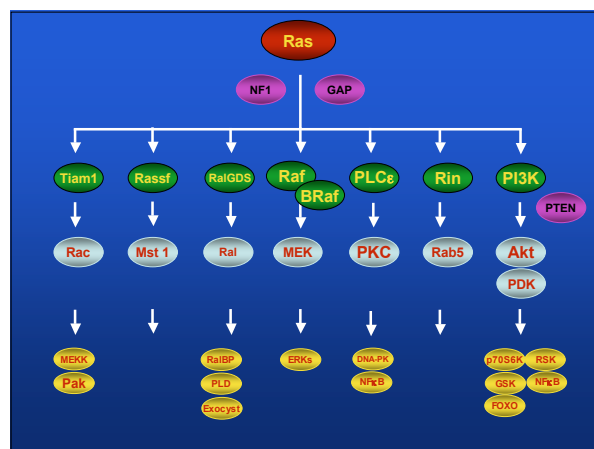


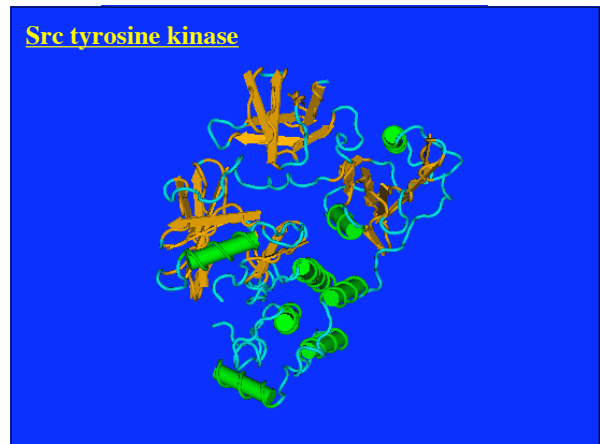
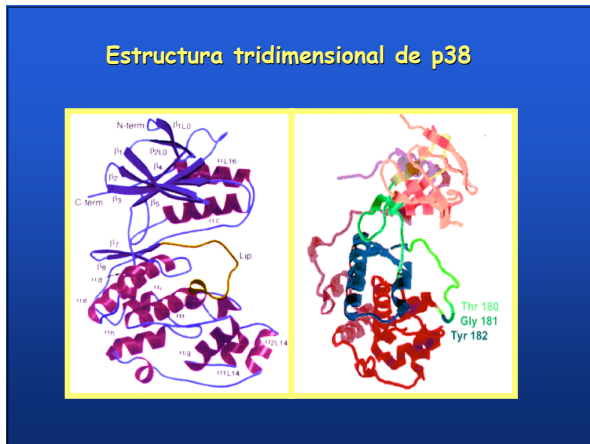
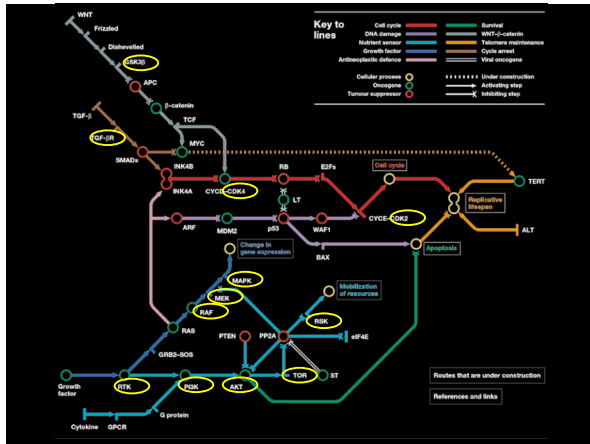




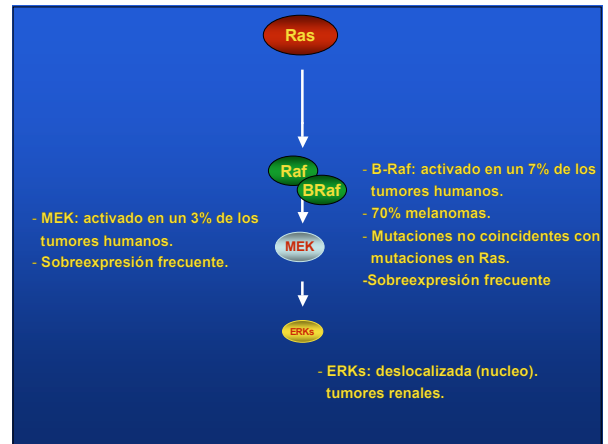
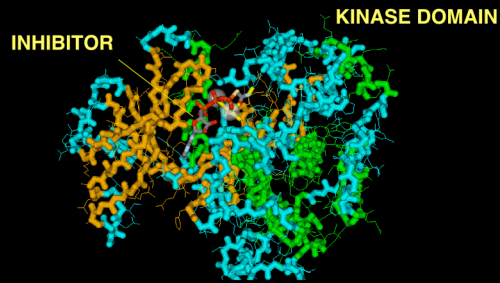
FTIs

- Evitan la ubicación en la membrana de H-Ras, no así de K-Ras o N-Ras. K-Ras y N-Ras pueden sufrir prenilaciones alternativas (geranil-geranilación).
- En ratones Ft Δ/Δ , Ras se localizan en membranas.
- Efectos secundarios severos. Evitan farnesilación de otras proteínas.
- Efectos antiproliferativos en muchas líneas tumorales de diversos orígenes y en xenotransplantes en ratones.
- Efectos independientes del status de Ras (expresión, mutaciones).
- Rho G???
- Resultados pobres como monoterapia en estudios preclínicos.
- Potencian los efectos proapoptóticos de algunos antitumorales; STI571 (CML), taxanos (tumores mamarios).

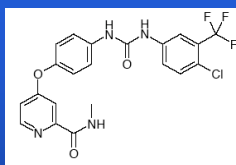




STRUCTURAL BASIS OF INS-R KINASE ACTIVITY



INHIBITING Rafs



BAY 43-9006 (Sorafenib)

- Inhibe C-Raf (IC_{50} = 6nm/L); B-Raf wt (IC_{50} = 22nm/L); V599E (IC_{50} = 38nm/L)..
- Se une al centro activo de la kinasa, próximo al sitio de unión de ATP.
- Inhibidor no competitivo, afecta a la conformación de Phe594 dentro del motivo DFG.
- A altas concentraciones ($>IC_{50}$ = 50nm/L) inhibe también VEGFr-2, VEGFr-3, PDGFr- β , c-Kit, FGFr.

In vitro effects of BAY 43-9006

		Ras Mutational status	Average % growth Inhib. in soft agar	Conc required to Inhib. pERK (μ M)
BXPC3	pancreatic ca.	wt	95	1.2
Mia Paca2	pancreatic ca.	K-Ras12C	72	1.7
HCT 116	colon ca.	K-Ras13D	55	0.5
A 598	lung ca.	K-Ras12S	45	>15
NCI H460	lung ca.	K-Ras61H	27	>15

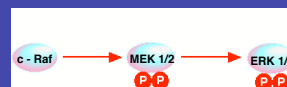
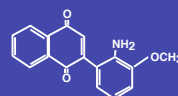
BAY 43-9006 in clinical trials

Table 1
Single agent and combination clinical trials in various phases of clinical development with BAY 43-9006.

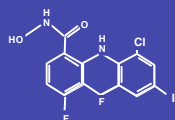
Phase of trial	Single agent or combination	Tumour type	Associated genetic pathway abnormality affecting the Raf/MEK/ERK pathway
I	Doxorubicin	Primary hepatic cancer	Kras (45%) and BRAF (9%)
I	Oxaliplatin	Colorectal cancer	Kras (45%) and BRAF (9%)
I	5-FU and leucovorin	Refractory solid tumours	Kras (45%) and BRAF (9%)
I	Irinotecan	Colorectal cancer	Kras (45%) and BRAF (9%)
I	Taxolane	Breast cancer	HER-2 overexpression
I	Gefitinib	NSCLC	EGFR (26%) and Kras (30%)
I	Gemcitabine	Pancreatic	Kras (75%)
I	DTIC	Melanoma	Kras (15%) BRAF (68%)
I	Capecitabine	Advanced cancers	HER-2 overexpression BRAF (36%) and Kras (30%) (Hras, Kras, Nras >50%)
I*	Single agent	Breast Ovarian Thyroid Head and neck, NSCLC, prostate and glioma	BRAF (38%) EGFR (26%) and Kras (30%) VHL (57%)
I*	Interferon- α	Advanced tumours	
I*	Bevacizumab	Advanced tumours	
II	Single agent	Advanced renal cell carcinoma	VHL (57%)
II	Single agent	AML	Nras (25%)
II	Single agent	Primary hepatic cancer	Kras (45%)
II	Carboplatin and paclitaxel	Advanced malignant melanoma	Nras (15%) BRAF (68%)
II	Single agent	Sarcoma	Kras (44%)
II	Single agent	Primary hepatic cancer	VHL (57%)
II	Single agent	Advanced renal cell carcinoma	VHL (57%)
II	Carboplatin and paclitaxel	Advanced melanoma	Nras (15%) BRAF (68%)

* Denotes clinical trials done under a COVADA (Cooperative Research and Development Agreement) with the National Cancer Institute. 5-FU, 5-fluorouracil; AML, acute myelogenous leukaemia; DTIC, 5-(2,3-dimethyl-1-misino) imidazole 4-carboxamide; H-Ras, Harvey; K-Ras, Kirsten; N-Ras, neuroblastoma; VHL, von Hippel Lindau.

PD98059



PD184352

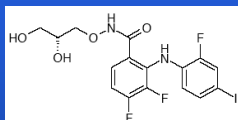


	P-ERK levels	in vitro PD growth inhib.	tumors in mice	oral PD growth inhib.
colon 26 colon ca.	+++	+++	+++	+++
HT 26 colon ca.	+++	+++	+++	+++
BX-PC3 pancreatic ca.	++	++	+++	+
A431 cervical ca.	+++	+++	+++	+++
ZR 75 breast ca.	+++	+++	+++	+++
SKOV-3 ovarian ca.	+++	+++	+++	+++
p388 lymph leuk.	-	-	+++	-

CI-1040

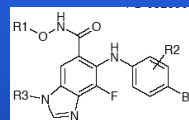
- Primer inhibidor de MEK que entró en evaluación clínica.
- Inhibe MEK1 (IC₅₀= 15 nM/L); MEK2 (IC₅₀= 22nM/L)
- Se une al surco hidrofóbico de MEK, próximo al sitio de unión de ATP.
- Inhibidor no competitivo, bloquea el bucle de activación de manera que no puede unirse a ERKs.
- En ensayos fase I, mostró:
 - Reducciones >50% en fosforilación de ERKs en la masa tumoral.
 - Estabilización de la enfermedad en el 30% de los casos.
- En ensayos fase II:
 - No se encontraron respuestas objetivas en distintos tipos de tumores.
 - Apenas un 12% mostró estabilización duradera.
- Farmacocinética pobre. Baja exposición sistémica.

PD 325901

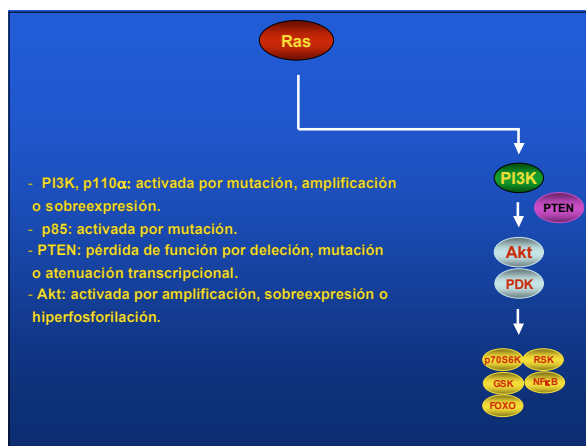
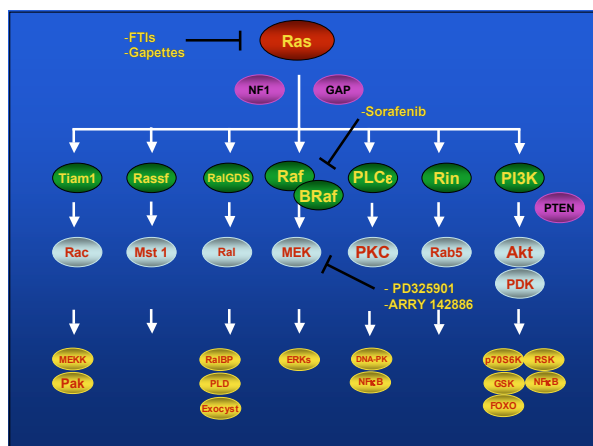


- Mejor farmacocinética.
- Inhibe MEK 1 y 2 ($IC_{50} = 1 \text{ nm/L}$).
- Reducción prolongada de la fosforilación de ERKs en ensayos in vitro
- Inhibe el crecimiento tumoral en 6/7 modelos de xenotransplantes.
- Actualmente en ensayos Tipo I.

ARRY 142886

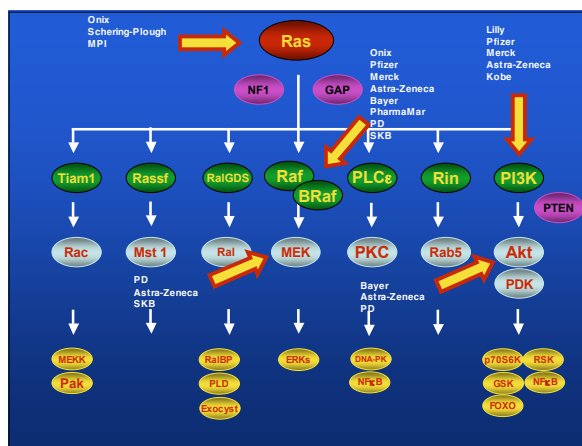
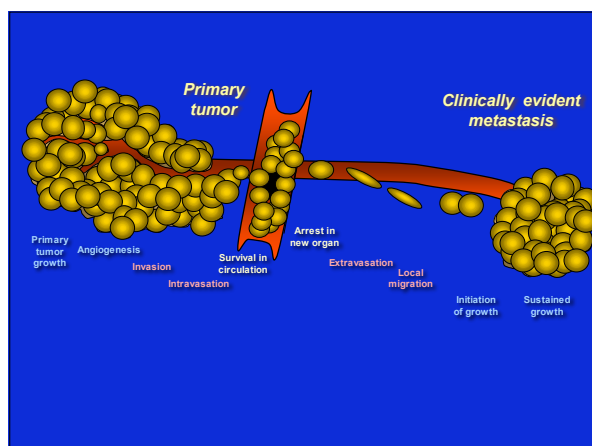


- Mejor farmacocinética.
- Inhibe MEK 1 y 2 ($IC_{50} = 0.7 \text{ nm/L}$).
- Induce bloqueo en G1-S y apoptosis generalizada.
- Alta eficiencia sobre líneas celulares con mutaciones en K-Ras y B-Raf.
- Inhibe el crecimiento tumoral en 8 modelos de xenotransplantes (HT 29, HCT116, MDA MV, Lovo, CaLu6, LOX, Colon 26 y BXP3) a concentraciones por debajo de 1 mg/Kg.
- Actualmente en ensayos Tipo I.



Effect on pathway	Target	Examples	Company/centre	Status
Direct	PI3K	LY294002	Lilly	Poor pharmacology
		Wortmannin analogues	PROLIX	Preclinical
		PX-866	Siemore	Preclinical leads
		SF1124	Echelon	Preclinical
		FGS Wortmannin	Wyeth	Preclinical
			Baxter	Preclinical
	P110 δ		ICOS	Preclinical
	Pan-inhibitor		Pharmed	
			Pharmed	
		KN309	Cerylid	Cerylid/Kinacia
	PDK1		Baxter	All are preclinical
			Lilly	
			ICOS	
			Vertex	
	ILK		QLT	Preclinical
	AKT kinase domain		QLT	Preclinical
			Abbott	
			Novartis	
			Lilly	
			Vertex	
			Roche	
			Calgene	
			Novartis	
			Kinacia/Cerylid	
			Biophage	
		PX316	PROLIX	Screening
			Zentaris	Preclinical
	PH domain	Miltefosine		Approved in Europe for breast cancer
				In clinical trial for leishmaniasis
		Perifosine	Keryx	Phase I
				Preclinical
			NH	
			Schering	
			Merck	
			Calgene	

Molecule	Alteration in tumours	Frequency	Tumour lineage
PTEN	Mutations (somatic)	>50%	Glioma, melanoma, prostate cancer Endometrial cancer, endometrioid ovarian cancer Variable in sporadic breast cancers (2–30%)
PTEN	Decreased expression Methylation Loss of heterozygosity	>50%	Breast, melanoma, prostate Microsatellite instability-high colorectal cancer Endometrial cancer Leukaemia
PTEN	Germline mutations	80% of Cowden's disease	High risk of breast, thyroid and endometrial carcinomas
p85	Activating mutations	Rare	Ovary, colon, glioma, lymphoma cell line (CO)
p85	Fusion	Very rare	Lymphoma
p55 ^γ (isoform of p85)	Deletion mutations	Unknown	Lung cancer cell line (HCC15)
PIK3CA	Amplification	Up to 50% Rare	Ovary, cervix, lung Breast (BRCA1 associated?)
PIK3CA	Activating mutation	>50% >25%	Bowel Breast
AKT1	Amplification	Low	Gastric
AKT2	Amplification	Low	Ovary (12–25%) Pancreas (20%), breast (rare)
AKT2	Mutation	Low	Colorectal
AKT3	Overexpression	Low	Hormone-resistant prostate and breast cancer



**La proliferación
celular puede
ser muy rápida
pero controlada**

