

# Un compost extret del card complementa el tractament de la metàstasi cerebral en el càncer de pulmó

Costa Andreu, Lidia

Universitat de Barcelona

## RESUM

*Hi ha una gran incidència de metàstasi cerebral (MC) en pacients amb càncer de pulmó, en els quals el pronòstic és molt greu i la supervivència molt reduïda. S'han investigat les propietats de la silibinina en diferents estudis que demostren que pot ser un complement al tractament convencional d'aquest tipus de càncer i que ajuda a reduir de manera significativa el tamany de la metàstasi al cervell augmentant així l'esperança de vida dels pacients afectats.*

*S'ha fet una investigació entre diferents estudis científics publicats, amb l'objectiu de dissenyar una nova estratègia per a frenar i reduir el tamany de les MC. S'ha proposat que la silibinina podria inhibir la STAT3, que és una de les principals causants del creixement de la MC.*

## INTRODUCCIÓ

El càncer de pulmó és la major causa de mortalitat als EEUU<sup>7</sup>. En molts casos, aquesta malaltia deriva en problemes més greus que agreugen molt la situació dels pacients i disminueix exponencialment la seva supervivència. La metàstasi cerebral és un d'aquests estats avançats en que el pronòstic empitjora molt.

La metàstasi cerebral (MC) deteriora les funcions neuronals, destrueix el teixit cerebral e indueix a un edema cerebral que deteriora en discapacitat neurocognitiva. Des de que es diagnostica, la supervivència mitjana d'aquests pacients és de 5 setmanes i es pot incrementar a 3-18 mesos a través de teràpies multifuncionals<sup>3,6</sup>.

Molts tipus de tumors mostren un tropisme pronunciat de MC, sent el càncer de pulmó la principal causa d'aquesta; la seva incidència varia en el rang del 40-50%<sup>3,6</sup>.

Les MC representen una necessitat insatisfeta en l'atenció oncològica actual de pacients amb càncer de pulmó de cèl·lules no petites (CPCNP): el 10% d'aquests pacients presentaran metàstasi a l'inici mentre que el 25-40% la desenvoluparà durant el transcurs de la malaltia<sup>3,8,10</sup>.

La incidència de metàstasi cerebral en el càncer de pulmó ha incrementat de manera preocupant en les darreres dècades. És desconegut el fet de si aquest increment està relacionat amb la variació de modalitats de tractament o si es pot atribuir només a un diagnòstic millorat<sup>7</sup>.

Les opcions clíniques es guien actualment per diversos factors incloent l'estat de rendiment i de salut del pacient: De manera agressiva estan les intervencions quirúrgiques, la radiació cerebral i la radio-cirurgia que incrementen la supervivència dels pacients, tot i que no sempre hi ha millores significatives<sup>7</sup> i tenen molts efectes adversos simptomàtics. L'ús de la quimioteràpia és un repte perquè la barrera hemato-encefàlica restringeix l'entrada de concentracions terapèutiques al SNC<sup>3,11</sup>.

La silibinina és un compost natural que s'extreu de les llavors del card marià. Les seves propietats medicinals s'estudien en diverses malalties, entre elles el càncer, per les potents propietats antioxidants i antineoplàsiques: frena el cicle cel·lular i produeix apoptosi en molts tipus de cèl·lules canceroses<sup>1,2</sup>. Així la silibinina podria ser usada per crear estratègies més efectives contra el càncer<sup>1</sup>.

A l'institut català d'oncologia (ICO) de Girona es van iniciar uns estudis per a investigar la seva activitat sobre el càncer de pulmó. En aquest estudi els investigadors van demostrar que el compost presentava activitat antitumoral en línies cel·lulars i en ratolins. El principal problema era reproduir l'estudi en humans, ja que v.o la silibinina té baixa biodisponibilitat<sup>2</sup>.

## BARRERA HEMATO-ENCEFÀLICA (BHE) I LA METÀSTASI CEREBRAL

Quan hi ha un tumor al pulmó, les cèl·lules tumorals passen a la circulació i arriben al cervell via sanguínia. Aquestes han de travessar la BHE com a requisit per envair el parènquima cerebral<sup>6,7</sup>.

La BHE és una unió neuro-vascular que actua com a barrera i restringeix l'entrada de macromolècules al cervell. Està formada per cèl·lules endotelials, perícits i astròcits<sup>6</sup>. En condicions normals, el micro-ambient cerebral produeix una pressió selectiva intensa sobre les cèl·lules que inicien la metàstasi<sup>13</sup>. Els astròcits mantenen l'homeòstasi i protegeixen les neurones de les lesions induïdes per l'apoptosi; la majoria de cèl·lules canceroses que arriben al cervell són eliminades. Els astròcits reactius són components clau d'aquest micro-ambient que limita la metàstasi cerebral sense infiltrar-se en la lesió<sup>13</sup>

Les cèl·lules tumorals més agressives ometen aquest control mitjançant mecanismes poc coneguts<sup>13</sup>. Arriben al cervell i aconseguen travessar la BHE; els astròcits alliberen citocines i altres molècules pro-inflamatòries, com les STAT3<sup>16</sup>, que promouen la proliferació de cèl·lules tumorals i incrementen el tamany de la metàstasi<sup>3,6</sup>. Aquestes cèl·lules es divideixen a gran velocitat i de manera descontrolada, i a causa d'això la gravetat de la malaltia també incrementa ja que el fet d'estar al parènquima cerebral dificulta l'entrada de cèl·lules immunes que podrien controlar el procés<sup>8</sup>.

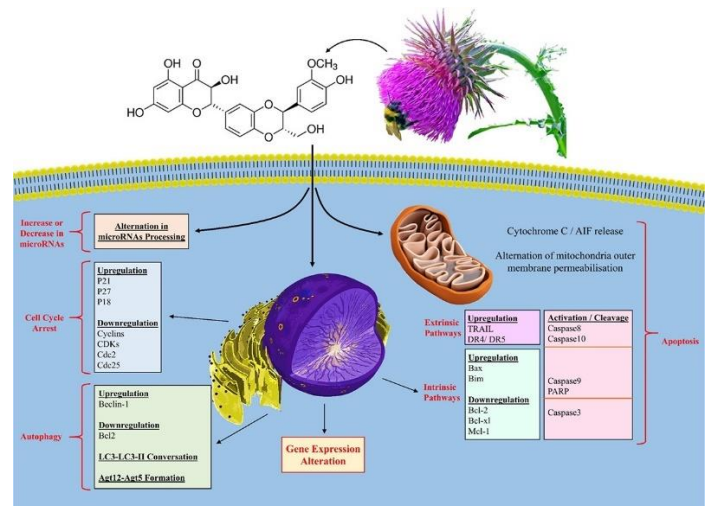
## LA SILIBININA COM A MOLÈCULA MULTIFUNCIONAL

El card marià (*Silybum marianum*) és una planta que s'ha utilitzat durant més de 2000 anys per a tractar trastorns hepàtics i biliars.. El seu principi actiu és la silimarina, que és una mescla de flavoglicans. Uns dels isòmers actius constituents més importants són les silibines A i B, la mescla de les quals es denomina silibinina<sup>4</sup>. Es comercialitza actualment com a complement alimentari amb el nom de Legasil®<sup>3,4</sup>.

Els estudis pre-clínic mostren que la silibinina té una eficàcia forta per a les característiques migratòries i invasives de les cèl·lules canceroses, demostrant efectes anticancerosos *in vitro* i *in vivo*<sup>3,9,12</sup>(veure **Figura 1**).

Els efectes de la silibinina s'han investigat en cèl·lules canceroses i s'ha provat la seva capacitat per:

- Mitigar de la toxicitat relacionada amb fàrmacs de quimioteràpia (protegeix les cèl·lules de l'estrès oxidatiu en cèl·lules tractades amb compostos prooxidants)
- Augmentar l'eficàcia de la quimioteràpia.
- Inhibir la proliferació de línies cel·lulars canceroses i la formació tumoral<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Efectes moleculars de la silibinina en l'apoptosi, autofàgia, cicle cel·lular i regulació del microRNA.<sup>1</sup>

## SIBILINA COM A INHIBIDOR DE STAT3

L'evidència pre-clínica en diversos tipus de càncer suggereix que la silibinina pot ser un inhibidor natural del senyal transductor i activador de la transcripció 3 (STAT3).

STAT3 és activat en els astròcits en molts tipus diferents de càncer i juga un paper principal en el creixement de la metàstasi

La STAT3 s'activa constitutivament en tumors i la regulació com a factor de transcripció latent a les cèl·lules normals, fa que la seva senyalització en la oncogènesi sigui multifuncional. La seva inhibició redueix la incidència de metàstasi cerebral i incrementa la supervivència en el model pre-clínic<sup>3,13,16</sup>.

### Mecanisme

La senyalització a través de la via IL-6/JAK/STAT3 iniciada per la unió de la IL-6 als seus receptors ha estat implicada en el desenvolupament del càncer. Els receptors amb activitat quinasa intrínseca com ara EGFR i VEGFR indueixen directa o indirectament l'activació de STAT3, que promou la progressió del tumor mitjançant l'expressió de gens diana que controlen la proliferació. Aquests models múltiples de regulació STAT3, la converteixen en un punt central de connexió per molts processos de senyalització<sup>13</sup>.

Aquí, es descriu que les cèl·lules metastàtiques cerebrals indueixen i mantenen la cooptació d'un programa prometastàtic impulsat per STAT3: hi ha astròcits reactius que beneficien les cèl·lules metastàtiques pel seu efecte modulador sobre el sistema immune innat i adquirit<sup>13,16</sup>.

En pacients amb CPCNP, un STAT3 actiu en astròcits es correlaciona amb la supervivència reduïda del diagnòstic de MC: bloquejar la senyalització STAT3 en astròcits reactius redueix la metàstasi cerebral experimental a partir de diferents fonts primàries de tumors, fins i tot en etapes avançades de colonització.

## ESTUDIS PRE-CLÍNICS

Estudis publicats recentment<sup>3,16</sup> mostren com un suplement oral que conté silibinina ha reduït les MC de diferents pacients amb càncer de pulmó avançat entre un 70-85%.

**Estudi 1**<sup>16</sup>: es parteix inicialment de 2 grups de pacients desnonats clínicament; al primer grup se li administra el tractament convencional juntament amb silibinina i al segon grup no.

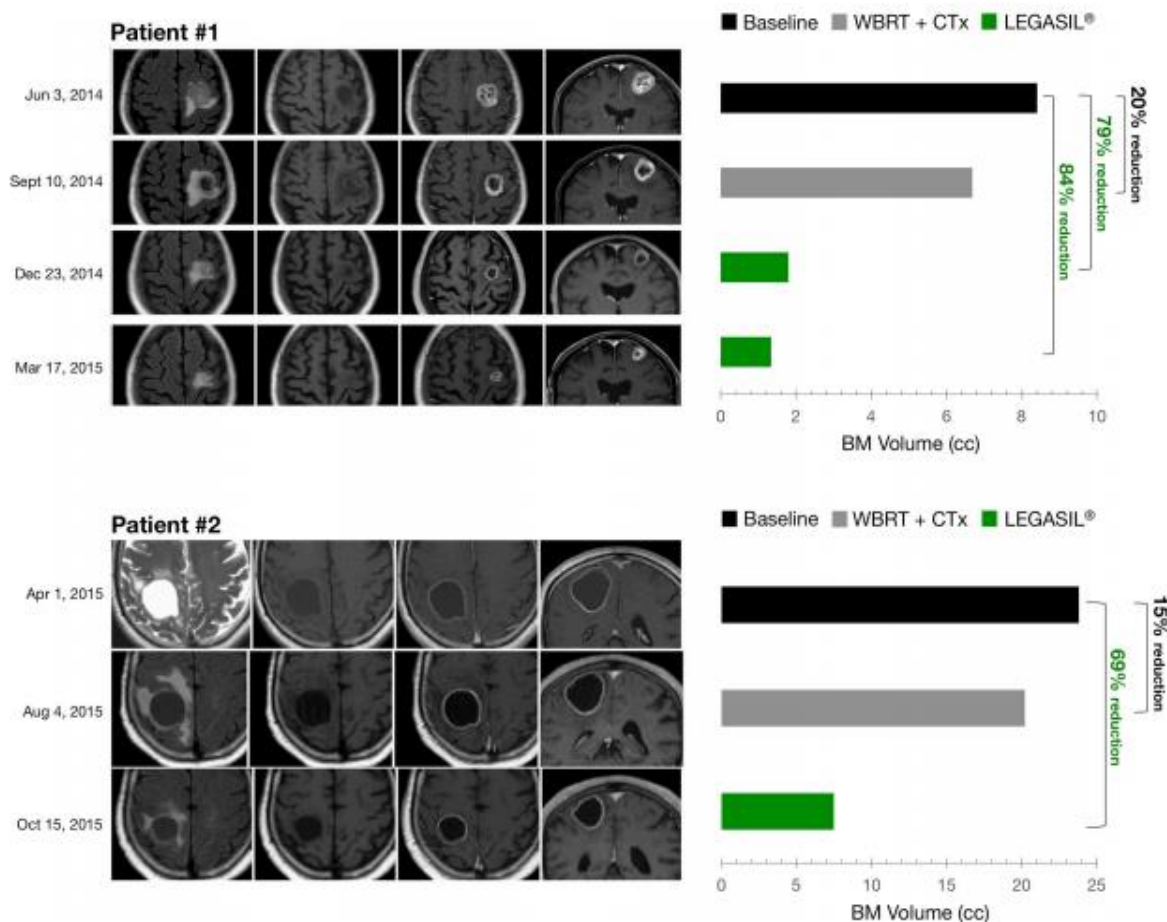
En el grup tractat hi havia 18 pacients: en 13 d'aquests pacients es va reduir el tamany de la metàstasi augmentant així la supervivència mitjana fins a 15 mesos. En 3 d'aquests pacients es va aconseguir eliminar la metàstasi de manera definitiva. En el grup dels no tractats la supervivència mitjana va ser de 4 mesos.<sup>14,15,16</sup>

**Estudi 2**<sup>3</sup>: Dos pacients de 62 i 67 anys que tenen un CPCNP en estat avançat amb MC, havien rebut prèviament quimioteràpia i radioteràpia sense experimentar millora. Un cop desnonades clínicament i amb el seu consentiment se'ls va administrar Legasil® com a complement a la teràpia inicial i se'ls hi va fer un seguiment cada tres mesos. En cada prova de seguiments, les resonàncies magnètiques d'imatge (**Figura 2**) mostraven resultats satisfactoris amb una reducció molt significativa del diàmetre del tumor cerebral i també de l'edema conseqüent de la MC<sup>3</sup>.

## RESULTATS

### **La silibinina com a complement a la teràpia convencional presenta activitat contra la metàstasi cerebral en pacients amb CPCNP**

Els pacients amb metàstasi cerebral no tractats tenen una mitjana de supervivència d'aproximadament 1 mes. Els pacients tractats (en ambdós estudis) incrementen notablement la seva esperança de vida per la reducció significativa del diàmetre de la metàstasi cerebral.



**Figura 2:** panels a la esquerra mostren RMI del cervell amb canvis de la MC amb els diferents tractaments consecutius de l'estudi 2.<sup>3</sup>

## DISCUSSIÓ

Aquest descobriment obre les portes de noves opcions de tractament per a pacients amb la malaltia avançada, però també podria tenir aplicació en metàstasis cerebrals d'altres càncers i en tumors cerebrals primaris com el glioblastoma multiforme<sup>2</sup>.

La marcada reducció de l'edema reflexa com la silibinina indueix la inhibició de STAT3 i pot incrementar la immunogenicitat de les cèl·lules metastàtiques o afavorir la reprogramació del micro-ambient metastàtic cap a un estat immunoestimulador<sup>3</sup>.

També es mostra que un tractament segur i que es pot administrar v.o, que inhibeix STAT3 presenta efectes antitumorals significatius en pacients amb malaltia sistèmica avançada que

inclou metàstasi cerebral. Les respostes a aquesta teràpia van ser notables en el sistema nerviós central, on es van aconseguir respostes completes.

Tenint en compte que la metàstasi cerebral provoca una morbiditat i mortalitat substancial, els resultats mostrats identifiquen un nou tractament per augmentar la supervivència en pacients amb tumors cerebrals secundaris<sup>16</sup>.

Una de les limitacions de l'estudi és que la silibinina només ha demostrat activitat contra les MC i no en la resta de lesions corporals.

Els investigadors el ICO de Girona treballen per a entendre com actua contra les MC i per a explorar noves formulacions o combinacions

amb altre fàrmacs que la facin eficaç també a la resta de l'organisme<sup>2</sup>.

Malgrat la prometedora activitat pre-clínica de la silibinina, l'activitat anticancerosa segueix en demostració en assajos amb humans. Una segona limitació és la baixa solubilitat en aigua, amb la conseqüent poca biodisponibilitat, que dificulta l'administració oral tant en la dosi com en la posologia.

## CONCLUSIÓ

Hi ha un increment evident de càncer de pulmó en la població actual, que es deu principalment a la contaminació i al consum de substàncies tòxiques com el tabac.

Aquest càncer és el que més habitualment evoluciona en metàstasi cerebral, cosa que agreuja el pronòstic potentment, ja que l'esperança de vida cau en picat. La majoria dels pacients amb MC moren per causes neurològiques i en poques setmanes.

S'està desenvolupant un gran estudi de la molècula de silibinina ja que s'ha demostrat en diferents investigacions que és un complement que redueix de manera significativa les MC.

Aquests estudis són molt interessants per què és un compost natural que no té efectes adversos importants, i per tant és essencial conèixer més del seu mecanisme.

Si bé és cert que actua inhibint la STAT3, que es converteix en aliada de la metàstasi quan aquesta aconsegueix arribar al cervell, encara s'ha d'investigar com poder administrar-la còmodament via oral amb la certesa de que aconseguirem uns nivells terapèutics mínims en sang. S'ha vist que és poc soluble i té una baixa biodisponibilitat, per la qual cosa s'haurien de fer estudis amb la molècula per a intentar fer-la més soluble i que la fracció absorbida sigui major.

La silibinina no es pot utilitzar de manera aïllada, sempre ha d'estar acompanyada d'altres tipus de tractament ja que sinó la eficàcia es reduiria: és un complement per a les teràpies actuals.

Encara no s'ha pogut fer un assaig clínic amb un número significatiu de pacients, i és un procés que quan s'iniciï durarà anys, però tenim l'esperança de que es pugui arribar a fer.

En els assaigs pre-clínics explicats en aquest article observem com podria ser possible en un futur, eliminar la metàstasi cerebral definitivament, ja que la majoria de pacients han mostrat una reducció del diàmetre de la MC i una supervivència que quadruplicava la esperada abans del tractament.

Encara queda un ventall de interrogants que resoldre amb la silibinina, ja que només ha demostrat eficàcia en les metàstasis cerebrals però no en la resta de lesions canceroses que presenten diversos tipus de càncer i que també seria interessant eliminar. En un futur, seria possible combinar la silibinina amb altres molècules de manera que es dugués a terme l'eliminació completa del càncer i les seves lesions.

Seria molt beneficiós poder donar esperança als pacients que han sigut desnonats clínicament i que no esperen cap millora en el poc temps de vida que tenen. És un motiu que convida a lluitar per poder fer-lo possible.

## BIBLIOGRAFIA

1. Zohreh Jahanafrooz, Nasrin Motamed, Beate Rinner, Ahad Mokhtarzadeh, Behzad Baradaran: Silibinin to improve cancer therapeutic, as an apoptotic inducer, autophagy modulator, cell cycle inhibitor, and microRNAs regulator. *Science Direct*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002432051830626X#f0040>
2. *ICO.21/03/2016*. <http://ico.gencat.cat/es/detall/noticia/160321-Un-estudi-de-lalCO-Girona-mostra-per-primera-vegada-la-capacitat-antitumoral-en-humans-de-la-silibinina-una-substancia-natural-00001>
3. Bosch-Barrera J, Sais E, Cañete N, Marruecos J, Cuyàs E, Izquierdo A, Porta R, Haro M, Brunet J, Pedraza S, Menendez JA. Response of brain metastasis from lung cancer patients to an oral nutraceutical product containing silibinin. *Oncotarget*. 03/03/2016. <http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=7900&path%5B%5D=23654>
4. Cardo mariano (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. *Instituto nacional del cáncer*. 11/10/2018. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/mca/pro/cardo-mariano-pdq>
5. Flávio Fernandes Veloso Borges, Carolina Ribeiro e Silva, Wanessa Moreira Goes, Fernanda Ribeiro Godoy, Fernanda Craveiro Franco, Jefferson Hollanda Véras, Elisa Flávia Luiz Cardoso Bailão, Daniela de Melo e Silva, Clever Gomes Cardoso, Aparecido Divino da Cruz and Lee Chen-Chen: Protective Effects of Silymarin and Silibinin against DNA Damage in Human Blood Cells. *Biomed Research International*. 02/10/2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189666/>
6. Ulrich H. Widle, Fabian Birzele, Gwendlyn Kollmorgen and Rüdiger Rüger: Dissection of the Process of Brain Metastasis Reveals Targets and Mechanisms for Molecular-based Intervention. *Cancer genomics & proteomics* 13: 245-258. 2016. <http://cgp.iarjournals.org/content/13/4/245.full.pdf>
7. Johnatan D. Ebben and Ming You: Brain metastasis in lung cancer: Building a molecular and systems-level understanding to improve outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 27/06/2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6020150/>
8. Schuette W: Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. *Lung Cancer*. 2004;45:S253-S257. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500204800333>
9. Deep G, Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29:447-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3928361/>
10. Langer CJ, Mehta MP: Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. *J Clin Oncol*.2005;23:6207-19. <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2005.03.145>
11. Zimmermann S, Dziadziuszko R, Peters S: Indications and limitations of chemotherapy and targeted agents in non-small cell lung cancer brain metastases. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:716-22. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737214000486>
12. Siegel AB, Stebbing J. Milk thistle: early seeds of potential. *Lancet Oncol*. 2013;14:929-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116427/>
13. Banerjee K and Resat H: Constitutive activation of STAT3 in breast cancer cells: A review. *Int J Cancer*. 01/06/2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26559373>
14. Velasco, Elsa. Hallada una nueva estrategia para frenar las metástasis cerebrales. *La vanguardia*. 11/06/2018. <https://www.lavanguardia.com/ciencia/cuerpo-humano/20180611/4529577873/nueva-estrategia-tratar-metastasis-cerebrales-cancer-cnio.html>
15. Ansele, Manuel. Un compuesto extraído de un cardo frena la metástasis cerebral. *El país*. 11/06/2018. [https://elpais.com/elpais/2018/06/11/ciencia/1528727883\\_239077.html](https://elpais.com/elpais/2018/06/11/ciencia/1528727883_239077.html)
16. Valiente M, and others. STAT3 labels a subpopulation of reactive astrocytes required for brain metastasis. *Nature medicine* 24, 1024-1035. 11/06/2018. <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0044-4>