

# **FACULTAD DE FARMACIA**

## **Grado en FARMACIA**

### **Los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) como diana terapéutica en cáncer. Su potencial utilidad en astrocitoma y glioblastoma**

Memoria de Trabajo Fin de Grado  
Sant Joan d'Alacant  
NOVIEMBRE 2024

Autora: Anzhela Hovhannisyan  
Modalidad: Revisión bibliográfica  
Tutor/es: Ani Gasparyan  
Hovhannisyan

## Tabla de contenido

<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
1.1. ¿Qué es el cáncer, en qué consiste el glioblastoma y astrocitoma?	4
1.2. Epidemiología y prevalencia	6
1.3. Signos, síntomas y diagnóstico de astrocitoma y glioblastoma	7
1.4. Factores de riesgo y comorbilidades <sup>(6)</sup>	9
1.5. Tratamientos actuales. Desafíos terapéuticos de la actualidad	10
1.6. Importancia del tratamiento mediante dianas terapéuticas. Características moleculares y genéticas de astrocitoma y glioblastoma.	12
1.7. Descripción, estructura y función de los FGFRs	13
<b>2. Objetivos</b>	<b>16</b>
2.1. Objetivos generales	16
2.2. Objetivos específicos	16
<b>3. Material y métodos</b>	<b>16</b>
<b>4. Resultados</b>	<b>18</b>
4.1. Papel de los FGFRs en cáncer	18
4.2. Glioblastoma, Astrocitoma y FGFRs	19
4.3. Correlación entre la expresión de FGFRs y características clínicas de glioblastoma	22
4.4. Hallazgos relevantes en relación con la aplicación terapéutica de los inhibidores de FGFR	24
4.5. Estado actual de las terapias dirigidas a FGFRs en oncología	25
<b>5. Discusión</b>	<b>30</b>
5.1. Interpretación de los resultados y comparación con resultados previos	30
5.2. Implicaciones clínicas y terapéuticas en la terapia dirigida a FGFRs	31
5.3. Limitaciones del estudio y desafíos en el tratamiento del glioblastoma y astrocitoma	32
5.4. Direcciones futuras de investigación	33
<b>6. Conclusiones</b>	<b>34</b>
6.1. Contribuciones el campo de la oncología	34
6.2. Resumen de los hallazgos	34
<b>7. Bibliografía</b>	<b>36</b>

---

## RESUMEN

---

El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por un crecimiento descontrolado de células defectuosas que invaden tejidos circundantes y pueden propagarse a otros órganos. Este documento se centra en dos tipos de cáncer del sistema nervioso central: el astrocitoma y el glioblastoma. El astrocitoma que se origina en células astrocíticas, cuya clasificación se basa en la malignidad, los de Grado I y Grado II siendo menos agresivos y con mejor pronóstico y los de Grado III y Grado IV más agresivos. Por su parte, el glioblastoma es un cáncer astrocítico que afecta a las células específicas de la glía, siendo uno de los tumores cerebrales más comunes y malignos en adultos, con una tasa de mortalidad alta, notables limitaciones de diagnóstico y tratamiento.

Los síntomas de estos tumores incluyen convulsiones, déficits neurológicos, cefaleas, náuseas y alteraciones cognitivas. El diagnóstico se realiza mediante anamnesis, estudios de imagen como Resonancia Magnética (RM) y Tomografía Axial Computarizada (TAC), así como mediante biopsia seguida de análisis molecular y genético. El tratamiento estándar combina cirugía, radioterapia y quimioterapia con temozolomida, aunque los efectos secundarios suelen ser limitantes en el tratamiento. Otros fármacos utilizados son las nitrosureas y el bevacizumab, presentando también limitaciones como la resistencia al tratamiento, baja tolerancia o la toxicidad. Por lo tanto, es fundamental desarrollar enfoques terapéuticos que se dirijan a dianas moleculares específicas, por ejemplo, como los FGFRs (Receptores de Factor de Crecimiento de Fibroblastos), que regulan el crecimiento celular y la angiogénesis, con el objetivo de mejorar la efectividad del tratamiento.

Los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos son estructuras proteicas tipo tirosina quinasa que regulan la proliferación y supervivencia celular. Su sobreactivación se ha visto vinculada al crecimiento tumoral descontrolado y a la resistencia a tratamientos. En cánceres como el glioblastoma, el FGFR1 suele estar sobreexpresado lo que se asocia a una mayor agresividad y resistencia a terapias convencionales. FGFR2 y FGFR3 también se ven involucradas, aunque con menor frecuencia, estas proteínas interactúan con vías de señalización clave que influyen en el crecimiento y progresión tumoral. Fármacos como el anlotinib han mostrado en fase de estudio resultados parciales, y otros, como el CYY292 y fexagratinib, se encuentran en fase de estudio, con resultados prometedores, aunque aún presentan desafíos en cuanto a su toxicidad y eficacia. La investigación continúa enfocándose en mejorar estos tratamientos a la vez que superar los problemas de resistencia y penetrabilidad farmacológica.

---

## ABSTRACT

---

Cancer is a group of diseases characterized by the uncontrolled growth of defective cells that invade surrounding tissues and can spread to other organs. This document focuses on two types of central nervous system cancer: astrocytoma and glioblastoma. Astrocytoma, originating from astrocytic cells, is classified based on malignancy, with Grade I and Grade II being less aggressive and having a better prognosis, while Grade III and Grade IV are more aggressive. On the other hand, glioblastoma is an astrocytic cancer that affects specific glial cells and is one of the most common and malignant brain tumors in adults, associated with a high mortality rate and significant limitations in diagnosis and treatment.

The symptoms of these tumors include seizures, neurological deficits, headaches, nausea, and cognitive changes. Diagnosis is carried out through anamnesis, imaging studies such as Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Computed Tomography (CT), as well as biopsy followed by molecular and genetic analysis. Standard treatment combines surgery, radiotherapy, and chemotherapy with temozolomide, though side effects often limit its use. Other drugs used include nitrosoureas and bevacizumab, which also present limitations such as treatment resistance, low tolerance, or toxicity. Therefore, it is crucial to develop therapeutic approaches targeting specific molecular markers, such as FGFRs (Fibroblast Growth Factor Receptors), which regulate cell growth and angiogenesis, to improve treatment efficacy.

The fibroblast growth factor receptors are tyrosine kinase protein structures that regulate cell proliferation and survival. Their overactivation has been linked to uncontrolled tumor growth and treatment resistance. In cancers such as glioblastoma, FGFR1 is often overexpressed, which is associated with increased aggressiveness and resistance to conventional therapies. FGFR2 and FGFR3 are also involved, though less frequently; these proteins interact with key signaling pathways that influence tumor growth and progression. Drugs such as anlotinib have shown partial results in studies, and others, like CYY292 and Fexagratinib, are in the study phase with promising results, though challenges regarding toxicity and efficacy remain. Research continues to focus on improving these treatments while overcoming issues of resistance and drug penetrability.

## 1. Introducción

### 1.1. ¿Qué es el cáncer, en qué consiste el glioblastoma y astrocitoma?

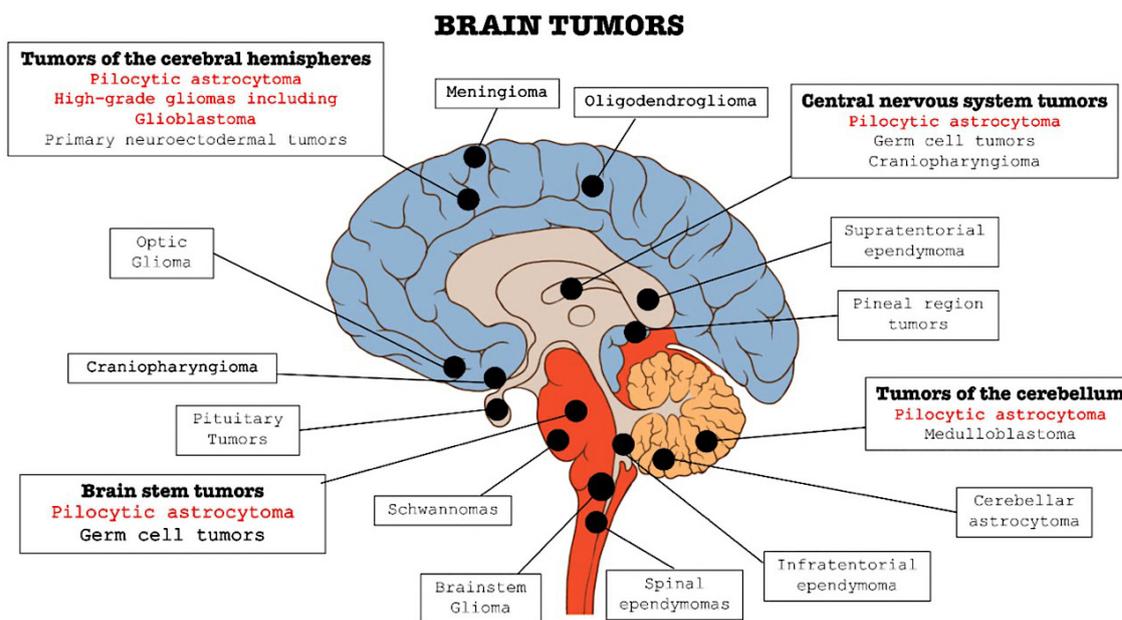
Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el término cáncer se refiere a un grupo de enfermedades que pueden originarse en prácticamente cualquier órgano del cuerpo, caracterizadas por un crecimiento anormal y descontrolado de células desdiferenciadas. Estas células tienen la capacidad de invadir tejidos cercanos y, en muchos casos, propagarse a otros órganos en un proceso conocido como metástasis. Esta fase es particularmente peligrosa, ya que compromete gravemente la supervivencia de los pacientes. En 2018, el cáncer fue la segunda causa de muerte a nivel mundial.

La OMS también subraya las diferencias en los tipos de cáncer más prevalentes según el sexo. En los hombres, los cánceres más comunes son el de pulmón, próstata, colorrectal, seguido del cáncer de estómago y hígado. En las mujeres, prevalecen el cáncer de mama, colorrectal, pulmón, cérvix y tiroides. Los tumores se clasifican además según su origen: los cánceres primarios se desarrollan en el órgano afectado, mientras que los secundarios o metastásicos se originan por la diseminación de células cancerosas desde un tumor primario en otro órgano distante.

En los últimos años, el cáncer ha tenido un impacto creciente en la sociedad, no solo por el deterioro físico que provoca en los pacientes, sino también por las consecuencias emocionales y económicas que afectan a las familias y a los sistemas de salud. Este impacto es especialmente grave en los países menos desarrollados, donde los sistemas de salud carecen de los recursos necesarios para gestionar, prevenir y diagnosticar de manera efectiva la enfermedad. La tasa de morbilidad de muchos tipos de cáncer está estrechamente relacionada con la detección temprana de la enfermedad.

En esta revisión, nos centraremos en los cánceres que afectan al Sistema Nervioso Central (SNC). Aunque este término engloba una variedad de patologías que pueden afectar a diferentes regiones cerebrales, como la glándula pituitaria, la región pineal, el cerebelo, la médula espinal, las células de Schwann y las meninges, recogidas en la *Ilustración 1*, esta revisión se focalizará específicamente en el glioblastoma y el astrocitoma, que impactan tanto el cerebro como la médula espinal.

Ilustración 1: Tipos de cáncer de SNC<sup>1</sup>



Como se mencionó anteriormente, esta revisión se centra en los astrocitomas, con un énfasis particular en el glioblastoma, un subtipo de cáncer que se origina en las células gliales, específicamente en los astrocitos. Estas células, altamente diferenciadas, reciben su nombre debido a su forma ramificada característica, similar a una estrella<sup>(1)</sup>.

El astrocitoma es un tipo de tumor cerebral que surge a partir de los astrocitos y se clasifica en diferentes grados de malignidad, que van del I al IV. Los astrocitomas de grado bajo (grados I y II) crecen de manera lenta y suelen ser menos invasivos, mientras que los astrocitomas de grado alto (grados III y IV) son más agresivos, con un pronóstico menos favorable. Los síntomas que presentan los pacientes dependen del tamaño y ubicación del tumor, e incluyen cefaleas, vómitos, alteraciones visuales y convulsiones.

El glioblastoma, clasificado por la OMS como un tumor astrocítico difuso de grado IV<sup>(1)</sup>, es el más agresivo y letal de los tumores cerebrales primarios en adultos. Se caracteriza por su rápido crecimiento y capacidad de infiltración en el tejido cerebral circundante. Los síntomas más comunes incluyen cefaleas persistentes, cambios en la visión, convulsiones y deterioro cognitivo. A pesar de ser un tipo de tumor relativamente raro, el glioblastoma es altamente mortal, con un pronóstico en general desfavorable, especialmente en su forma recurrente, que es la más grave de los tumores intracraneales<sup>(2)</sup>.

Además, existe un tipo de glioblastoma que afecta a la médula espinal, aunque es mucho menos frecuente y con una morbilidad mayor. El cáncer de médula espinal representa menos del 10% de todos los cánceres, y la incidencia del glioblastoma primario en esta localización es extremadamente baja, con solo un 1.4%<sup>(3)</sup>.

El grado de malignidad, la velocidad de crecimiento y la capacidad de infiltración del tumor en los tejidos circundantes son factores clave que influyen

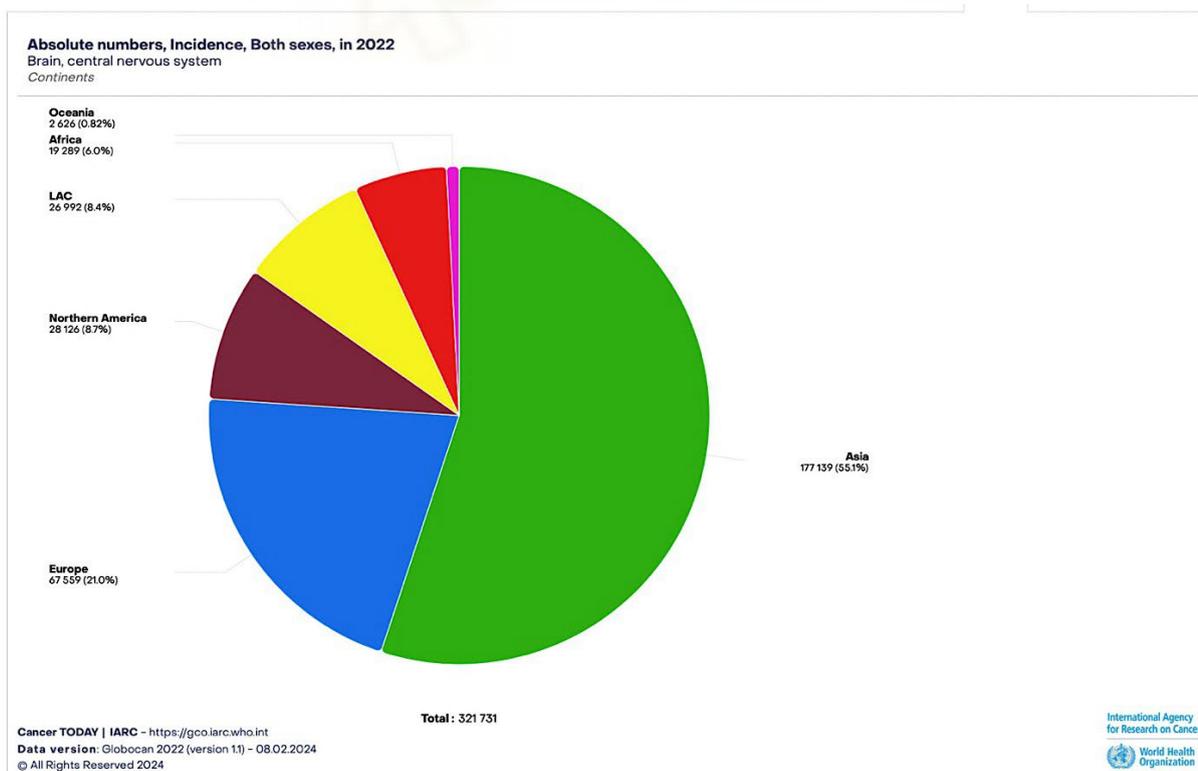
tanto en el tratamiento como en el pronóstico de la enfermedad. En el caso del glioblastoma, estas características complican significativamente el manejo clínico y reducen las expectativas de supervivencia<sup>(1)</sup>.

## 1.2. Epidemiología y prevalencia

Entre los tumores cerebrales, el glioblastoma destaca tanto por su alta prevalencia en adultos como por su agresividad. Este tipo de tumor es conocido por su rápido crecimiento y su capacidad de invadir tejidos adyacentes<sup>(4)</sup>, lo que lo convierte en uno de los cánceres cerebrales más malignos. A pesar de los avances en medicina, tanto el diagnóstico como el tratamiento del glioblastoma siguen siendo limitados, y la tasa de letalidad asociada a esta enfermedad sigue siendo extremadamente alta<sup>(1)</sup>, con una tasa de supervivencia relativa del 9% en glioblastoma, y un 29% en astrocitoma anaplásico según el *American Cancer Society* en pacientes en el rango de edad de 45-54 años.

Al consultar los datos más recientes sobre la prevalencia y mortalidad de los tumores cerebrales a través del *Global Cancer Observatory* (GCO) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se puede observar que la mayor prevalencia y mortalidad del cáncer cerebral se concentra en Asia, seguida de Europa y América. Dentro del continente americano, la prevalencia es más alta en América del Norte, mientras que la mortalidad es mayor en América del Sur. Estos patrones sugieren que, además de factores biológicos, el acceso a los recursos de diagnóstico y tratamiento puede influir significativamente en las tasas de supervivencia en distintas regiones del mundo, datos reflejados en las *Ilustraciones 2 y 3*.

Ilustración 2 y 3: Incidencia y Mortalidad de cáncer del SNC



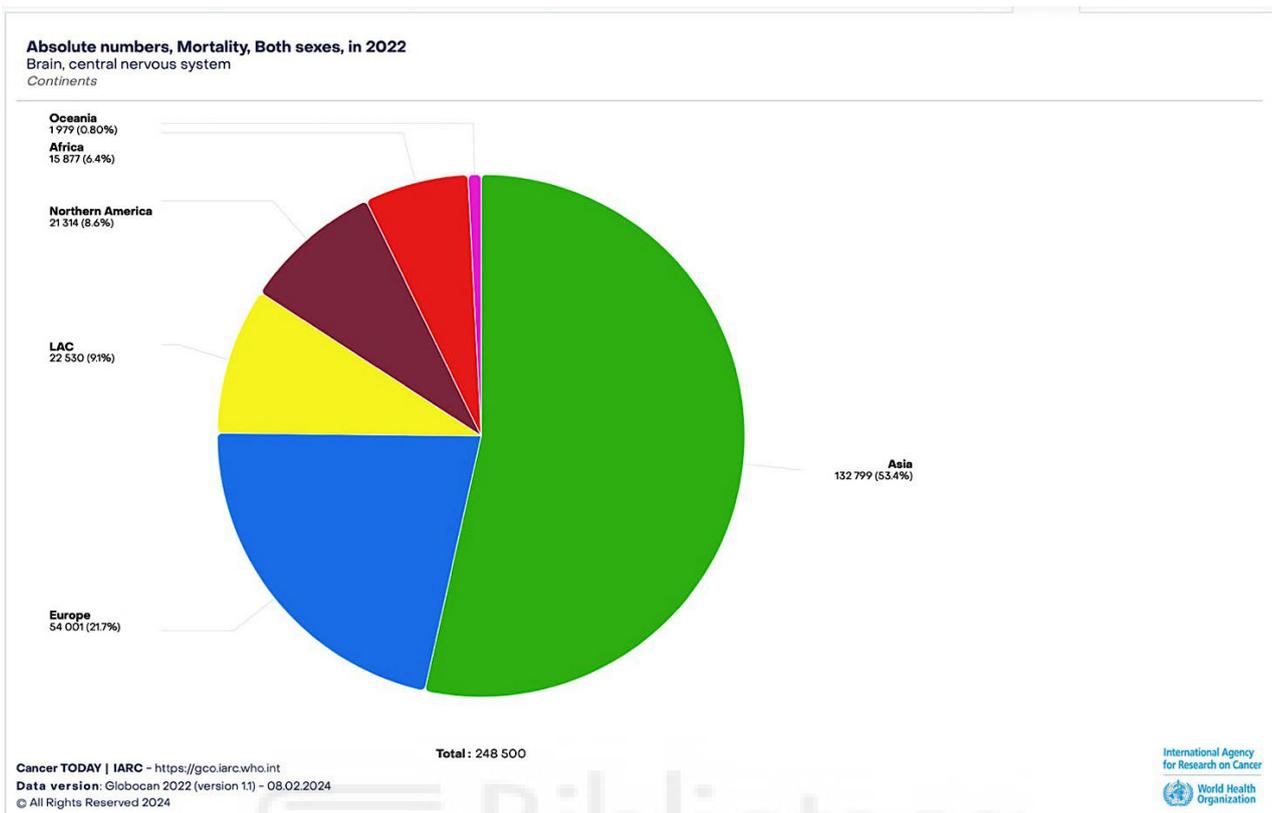


Ilustración 3 y 3: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=31&types=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=31&types=1)

### 1.3. Signos, síntomas y diagnóstico de astrocitoma y glioblastoma

Los signos y síntomas de los tumores astrocíticos, como los astrocitomas y glioblastomas, varían en función de la localización del tumor en el cerebro, que generalmente afecta los lóbulos frontal, temporal y parietal<sup>(5)</sup>. Estos tumores suelen manifestar una sintomatología que es común en muchos cánceres cerebrales, aunque con variaciones según la ubicación exacta del tumor.

Entre los síntomas más frecuentes se encuentran las convulsiones, especialmente en personas sin antecedentes de epilepsia. Estas convulsiones pueden ir desde movimientos breves hasta convulsiones violentas con pérdida de conciencia, dependiendo del tamaño y localización del tumor. Otros síntomas neurológicos incluyen déficits motores como la hemiparesia, problemas de coordinación y equilibrio, afasia (dificultad para hablar), y alteraciones visuales debido a la compresión de nervios específicos, cefaleas, que suelen ser más intensas por las mañanas debido al aumento de la presión intracraneal, acompañadas de náuseas y vómitos, que también son comunes. Asimismo, pueden presentarse cambios cognitivos y alteraciones de la personalidad, como confusión, irritabilidad y dificultades en la memoria, afectando la calidad de vida del paciente<sup>(5,6)</sup>.

El diagnóstico de los astrocitomas y glioblastomas implica varias etapas. Inicialmente, se realiza una anamnesis detallada y una evaluación neurológica

completa, centrada en aspectos como la visión, coordinación y fuerza, con el objetivo de identificar la región afectada del cerebro. A continuación, se llevan a cabo estudios de imagen, siendo la resonancia magnética (RM) la prueba de elección, con el uso de contraste (gadolinio) para obtener imágenes precisas sobre la localización y características del tumor. También se utilizan pruebas de tomografía axial computarizada (TAC), que permite obtener cortes cerebrales mediante rayos X, frecuentemente con el uso de un contraste yodado para mejorar la visualización de las estructuras.

Posteriormente, se realiza una biopsia del tumor, generalmente durante la cirugía de resección cuando la ubicación lo permite. Si no es posible, se opta por una biopsia estereotáxica, en la que se inserta una aguja a través de una pequeña incisión, guiada por una corona estereotáxica para obtener una muestra del tumor de manera precisa.

En los últimos años, las pruebas moleculares y genéticas han cobrado importancia, proporcionando pronósticos más precisos y permitiendo el desarrollo de terapias más específicas. Entre las mutaciones más frecuentes en estos tumores se encuentran<sup>(7)</sup>:

#### ❖ Glioma difuso en adulto

- ▶ Mutación puntual IDH1 p.R132 o IDH2 p.R172. Los genes IDH1 e IDH2 codifican para el isocitrato deshidrogenasas 1 y 2, respectivamente. Estas enzimas son cruciales en el ciclo de Krebs.
- ▶ Mutación o pérdida de función del gen ATRX que codifica una proteína involucrada en la regulación de la estructura de la cromatina y la estabilidad del ADN, especialmente en el mantenimiento de los telómeros.
- ▶ Pérdida homogénea de CDKN2A/B, proteínas clave en la regulación del ciclo celular involucrado en la codificación de las proteínas p16INK4a que inhibe la actividad de las quinasas dependientes de ciclina (CDK4 y CDK6), bloqueando el avance del ciclo celular de la fase G1 a la fase S, mientras que p14ARF activa la proteína supresora de tumores p53 al inhibir la degradación de p53, permitiendo que detenga el ciclo celular o induzca la apoptosis. Alteraciones comunes en Astrocitoma de alto grado.
- ▶ Mutación o pérdida del gen supresor TP53. La función principal del gen TP53 es detectar daños en el ADN y responder deteniendo el ciclo celular para permitir la reparación o induciendo la apoptosis si el daño es irreparable.

#### ❖ Glioblastoma

- ▶ No hay mutación en el gen IDH, son considerados *wildtype*, es decir, salvaje.
- ▶ Mutación en el promotor TERT (Transcriptasa Inversa de Telometasa). La telomerasa es el enzima que se encarga de mantener los telómeros intactos, evitando que se acorten con cada división celular. Normalmente,

la actividad de la telomerasa está restringida a células madre y células germinales.

- ▶ Amplificación y mutación de EGFR (Receptor de Factor de Crecimiento Epidermal) una proteína de membrana que, al activarse por ligandos, inicia una cascada de señalización que promueve la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia celular. Con variante predominante EGFRvIII de mayor agresividad. Esta mutación elimina parte de la estructura del receptor, lo que lo vuelve permanentemente activo y hace que las células tumorales proliferen sin control.
- ▶ Mutación en el promotor MGMT (O-metilguanina-DNA metiltransferasa). El gen MGMT codifica un enzima que repara los daños en el ADN, específicamente las uniones de metilos en la guanina (O-6-metilguanina). Esta reparación es importante para proteger las células de mutaciones que podrían ser inducidas por agentes dañinos, como la quimioterapia basada en alquilantes. La hipermetilación del promotor de MGMT reduce o bloquea la expresión de esta enzima reparadora del ADN confirmando al cáncer mejor pronóstico.
- ▶ Ganancia del cromosoma 7, donde se encuentra el gen EGFR, por lo que su amplificación contribuye al crecimiento descontrolado del tumor.
- ▶ Pérdida del cromosoma 10, en este cromosoma se encuentra el gen PTEN, un importante supresor de tumores que regula vías de señalización celular, como la vía de PI3K/Akt, que controlan el crecimiento y la supervivencia celular, típico en glioblastoma.

#### 1.4. Factores de riesgo y comorbilidades<sup>(8)</sup>

Según GEINO (Grupo Español de Investigación en Neurooncología) y SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) algunos factores de riesgo para padecer glioblastoma son:

- ❖ Edad y sexo, el pico de incidencia en glioblastoma es entre los 45 a 70 años y con mayor incidencia en hombres, mientras que en el astrocitoma la frecuencia es mayor en hombres jóvenes y de mediana edad.
- ❖ La radiación ionizante por radioterapia es un factor de riesgo importante sobre todo en el desarrollo de glioblastoma.
- ❖ Predisposición genética por síndromes hereditarios como son la neurofibromatosis y las mutaciones genéticas mencionadas anteriormente.
- ❖ Sustancias químicas, algunos compuestos como por ejemplo las sustancias nitrosas del ambiente pueden causar tumores cerebrales.
- ❖ Traumatismos y virus, aunque actualmente la relación no es clara, se sospecha de la posibilidad de relación.

Entre las comorbilidades más comunes se encuentran las convulsiones y déficits neurológicos, que dependen de la ubicación del tumor y el daño tisular. Además, los pacientes pueden desarrollar trastornos psiquiátricos como

depresión y ansiedad debido a los cambios fisiológicos y psicológicos inducidos por la enfermedad. También es frecuente observar pseudoprogresión, que es un fenómeno en el que los síntomas aparentan empeorar sin que haya una verdadera progresión del tumor, lo que requiere una evaluación cuidadosa por parte de los especialistas.

### 1.5. Tratamientos actuales. Desafíos terapéuticos de la actualidad

El tratamiento de los astrocitomas y glioblastomas, al igual que el de otros tumores del SNC, sigue un enfoque multidisciplinario que comienza con la realización de pruebas de imagen, como el TAC o la RM, para confirmar la presencia y localización del tumor. Una vez identificado, se realiza una biopsia del área afectada para determinar el tipo y la gravedad del cáncer.

En Europa, el tratamiento estándar se basa en la reducción quirúrgica del volumen tumoral, aunque no siempre es posible una resección completa debido a la alta sensibilidad y limitada capacidad de regeneración de las células nerviosas en el SNC. Tras la cirugía, el tratamiento continúa con radioterapia y quimioterapia combinadas<sup>(9)</sup>.

Existen varios tipos de radioterapia, como la radioterapia estereotáctica, que utiliza haces de radiación altamente precisos dirigidos al tumor, la braquiterapia, que implica la colocación de fuentes radiactivas cerca del tumor, y la radioterapia convencional. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NIH), estos métodos permiten adaptar el tratamiento a la localización y características del tumor.

En cuanto a la quimioterapia, el fármaco de primera línea es la temozolomida, un agente alquilante que atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE) y provoca la modificación del ADN mediante metilación de residuos de guanina en las células tumorales. Este fármaco se administra inicialmente a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> diarios durante la radioterapia, y luego se continúa con un régimen de mantenimiento de 150 a 200 mg/m<sup>2</sup> durante 1 a 5 días cada 4 semanas durante seis ciclos<sup>(9)</sup>, un protocolo conocido como Protocolo Stupp. Los efectos secundarios más comunes de la temozolomida incluyen mielosupresión y trombocitopenia, que limitan su dosificación al tener toxicidad dosis dependiente.

Como tratamiento de segunda línea en Europa, se emplean las nitrosoureas (lomustina, carmustina, nimustina y fotemustina), agentes alquilantes que inhiben la duplicación del ADN mediante formación de puentes inter- e intracatenarios, son altamente tóxicos, con efectos secundarios como mielosupresión prolongada, siendo la más utilizada la lomustina. Otros fármacos de segunda línea incluyen la vincristina, alcaloide de la vinca que bloquea la mitosis en la fase celular M, y la procarbazona, un agente alquilante cuyo mecanismo de acción no se comprende completamente<sup>(9)</sup>.

La FDA ha aprobado también avastatin<sup>(10)</sup> y más adelante el uso de bevacizumab<sup>(2,9)</sup>, un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), como tratamiento antiangiogénico en glioblastomas recurrentes. Aunque ha mostrado resultados prometedores en estudios clínicos de fase II, no se ha demostrado que mejore significativamente

la supervivencia a largo plazo. Este fármaco se combina frecuentemente con quimioterápicos clásicos para potenciar el efecto terapéutico<sup>(2)</sup>.

A pesar de estos avances, el tratamiento del glioblastoma multiforme, un astrocitoma difuso de grado IV, sigue siendo limitado, y la supervivencia media de los pacientes con este tipo de cáncer es de 15 a 18 meses. La mayoría de los quimioterápicos actuales son ineficaces debido a la BHE y la resistencia intrínseca del glioblastoma a muchos tratamientos, lo que empeora la situación clínica del paciente debido a los efectos secundarios.

Finalmente, el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la Sociedad Española de Neurocirugía<sup>(1)</sup> (SENEC) ha elaborado guías actualizadas sobre el manejo de astrocitomas y glioblastomas, según los cuales se ha elaborado un resumen de las pautas de tratamiento actuales basadas en estos enfoques multimodales.

Tabla i: Tratamiento de Astrocitoma y Glioblastoma

Esquema de tratamiento de astrocitoma y glioblastoma		
Diagnostico inicial	Evaluación clínica	Examen neurológico completo
		Historia clínica detallada
	Imágenes	RM TAC
Tratamiento quirúrgico	Resección máxima posible	
	Biopsia si no es posible la resección	
Tratamiento adyuvante	Radioterapia	Dosis: 60 Grays repartidas en 30 sesiones Comienzo 2 semanas después de cirugía
	Quimioterapia	Temozolomida administrada junto con radioterapia Dosis: 75mg/m <sup>2</sup> corporal/día
Tratamiento de mantenimiento	Quimioterapia	Temozolomida a dosis 150-200mg/m <sup>2</sup> durante 5 días
		Duración de tratamiento: 6-12 ciclos de 28 días
Monitoreo y seguimiento	Evaluaciones periódicas	RM cada 2-3 meses
		Evaluación clínica y neurológicas regulares
Tratamiento en recaída	Tratamiento quirúrgico	Por 2º vez, en caso de ser posible
	Quimioterapia	Agentes alternativos: Lomustina o Bevacizumab
	Radioterapia	Radioterapia focalizada
Manejo de síntomas y cuidados paliativos	Control de síntomas	Corticoides para reducir edema
		Anticonvulsivos para mejorar la calidad de vida
	Cuidados paliativos	Apoyo psicológico y manejo del dolor Terapia de rehabilitación
Terapias emergentes y ensayos clínicos	Investigación actual	Inhibidores de control inmunológico
		Terapias contra mutación específica
		Terapias génicas y celulares

## 1.6. Importancia del tratamiento mediante dianas terapéuticas. Características moleculares y genéticas de astrocitoma y glioblastoma.

El tratamiento dirigido a dianas terapéuticas ha surgido como un enfoque prometedor en la lucha contra diversas enfermedades, particularmente el cáncer. Este enfoque se basa en la identificación de biomarcadores específicos mediante técnicas avanzadas como la secuenciación de nueva generación<sup>(12)</sup>, así como otras formas de secuenciación genética, para manipular moléculas clave implicadas en la patogénesis de la enfermedad. Comprender los mecanismos moleculares subyacentes permite desarrollar terapias precisas y más efectivas. En el ámbito oncológico, la terapia dirigida ha transformado el tratamiento del cáncer, proporcionando opciones más personalizadas y con menor toxicidad para los pacientes.

En particular, los tratamientos dirigidos son cruciales en el cáncer debido a su capacidad para atacar vías moleculares específicas responsables del crecimiento y supervivencia tumoral, lo que varía según el tipo de cáncer y las mutaciones genéticas implicadas. Esta estrategia ha permitido el desarrollo de medicamentos que actúan sobre dianas moleculares como los FGFRs (Receptor de factor de crecimiento de fibroblastos) y proteínas quinasa. Estos fármacos han mejorado considerablemente las tasas de respuesta y supervivencia en ciertos pacientes, representando un avance significativo hacia una medicina más precisa.

En el caso de los astrocitomas y glioblastomas, existe una gran variabilidad patológica. Por ejemplo, el astrocitoma se clasifica en grados I a IV, siendo el grado I el de mejor pronóstico, mientras que el grado IV, conjunto patologías al que corresponde también el glioblastoma, tienen un peor pronóstico. Una característica común es la presencia de variantes de los genes IDH 1 y 2, siendo las variantes "wild-type" predominantes en glioblastomas, mientras que las mutaciones en el gen de IDH suelen conferir un mejor pronóstico<sup>(9)</sup>.

Los glioblastomas, además, se clasifican según criterios genéticos y moleculares. Genéticamente, aquellos con alta expresión de FGFR muestran mayor agresividad y resistencia terapéutica. Molecularmente, se dividen en varios subtipos, entre los que destacan<sup>(10)</sup>:

- ❖ **Subtipo clásico:** Se caracteriza por amplificaciones del gen EGFR y mutaciones en PTEN, siendo sensible a terapias dirigidas frente inhibidores de EGFR.
- ❖ **Subtipo mesenquimal:** Presenta mutaciones en NF1 (neurofibrina 1) y una sobreexpresión de marcadores de invasión y angiogénesis, asociado a un pronóstico desfavorable por una respuesta limitada a los tratamientos estandarizados.
- ❖ **Subtipo proneural:** Asociado a mutaciones en IDH1 y sobreexpresión de PDGFRA (Receptor Alfa del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas), se encuentra principalmente en pacientes jóvenes y tiene un mejor pronóstico.

- ❖ **Subtipo neural:** Relacionado con la sobreexpresión de genes neuronales y astrocíticos normales. Aún está en estudio y podría estar asociado a un mejor pronóstico clínico.

En el caso de astrocitoma uno de los ejemplos más notables es el astrocitoma pilocítico, frecuente en la población joven y clasificado como astrocitoma de grado I con gen IDH salvaje. Este astrocitoma se caracteriza por las alteraciones en genes que codifican proteínas de la vía de la quinasa activada por mitógenos (MAPK) que entre sus efectos se encuentra la fusión del gen BRAF, afectación del gen que codifica la NF1 y FGFR. Estos genes codifican proteínas quinasas implicadas en la supervivencia y regulación de crecimiento celular, cuya alteración desemboca en una proliferación celular descontrolada. Otros genes afectados son CDKN2A, CDKN2B y ATRX cuya delección o mutación lleva al descontrol proliferativo celular. Estudios avalan que estas mutaciones genéticas le confieren un buen pronóstico a la patología en pacientes jóvenes, aunque en pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor agresividad<sup>(13)</sup>.

### 1.7. Descripción, estructura y función de los FGFRs

Los FGFRs forman parte de la superfamilia de receptores tirosina-quinasa, que incluye también a los EGFR y los VEGFR<sup>(14)</sup>. Los FGFRs son proteínas transmembrana con tres dominios principales: uno extracelular, responsable de la unión a los factores de crecimiento de fibroblasto (FGF) mediante unión a IgG; una región ácida que se une a heparina, lo cual es esencial para la estabilización del complejo receptor-ligando; y dominios transmembrana e intracelulares de tirosina quinasa, que se activan mediante dimerización. Esta activación desencadena la fosforilación de residuos de tirosina, lo que a su vez activa varias rutas de señalización intracelular que controlan procesos clave como el crecimiento y la diferenciación celular<sup>(1,14,15)</sup>.

Los FGFRs son codificados por cuatro genes principales (Flg, Bek, Cek-2 y Frek), que interactúan con los diferentes FGF, hasta la fecha, se conocen 22 FGF. Los receptores de tirosina quinasa, incluidos los FGFRs, participan en una variedad de respuestas fisiológicas críticas durante la embriogénesis y en la homeostasis de los tejidos adultos. Sin embargo, en las células tumorales, la activación aberrante de los receptores de tirosina quinasa, debido a mutaciones, contribuye a la proliferación celular descontrolada y a la resistencia a la apoptosis, un proceso conocido como "adicción oncogénica"<sup>(14)</sup>. Los FGFRs juegan un papel crucial en procesos como la mitogénesis, la migración celular, la diferenciación, la angiogénesis y la cicatrización de heridas<sup>(1)</sup>.

La activación de los FGFRs comienza con la unión específica de los FGF a los dominios extracelulares del receptor. A pesar de que estos FGFRs comparten 120 aminoácidos en su dominio homólogo estructurados en 12 cadenas  $\beta$  distribuidas en 3 hojas  $\beta$ , de 4 cadenas. Este centro homólogo está envuelto por secuencias amino- y carboxi-terminales diferentes<sup>(1)</sup>, dando lugar a los 4 tipos y subtipos de receptores FGFR1b, FGFR1c, FGFR2b, FGFR2c, FGFR3b, FGFR3c y FGFR4<sup>(14)</sup>, lo cual conduce a la fosforilación de residuos de tirosina y desencadena cascadas de señalización intracelular específica que vemos a continuación.

Además, la presencia de cationes divalentes en la región ácida de los receptores FGFRs favorece a una conformación óptima que facilita la interacción con ligandos y co-receptores, como los glucosaminoglicanos tipo heparina<sup>(1)</sup>, como el heparán sulfato, son esenciales para la formación de un complejo estable entre el FGF y el FGFR. La unión del ligando induce la dimerización de los FGFR, formando un complejo activo. Esta dimerización es crucial para la activación del receptor.

Una vez formado el dímero, los dominios tirosina quinasa intracelulares de los FGFRs se activan y se autofosforilan varios residuos de tirosina en el dominio citoplasmático. Esta autofosforilación crea sitios de unión para varias proteínas adaptadoras, tales como Grb2, SOS, PLC $\gamma$ , y PI3K, se unen a los sitios fosforilados en el receptor. Este reclutamiento es esencial para la transmisión de señales a diversas rutas intracelulares.

Las rutas de señalización intracelular activadas por los FGFR incluyen:

- ❖ **RAS-MAPK**(*Ras/proteína quinasa mitogeno-activada*): Grb2 y SOS activan RAS, lo que lleva a la fosforilación en cascada de RAF, MEK y ERK, promoviendo la proliferación y diferenciación celular.
- ❖ **PI3K-Akt** (*Fosfatidil inositol-3-quinasa/protein-quinasa B*): PI3K convierte PIP2 en PIP3, lo que lleva a la activación de Akt, promoviendo la supervivencia celular y la resistencia a la apoptosis.
- ❖ **PLC $\gamma$**  (*fosfolipasa Cy*): PLC $\gamma$  hidroliza PIP2 en Diacilglicerol e IP3, lo que regula la liberación de Ca<sup>2+</sup> y la activación de PKC, influyendo en la movilidad y la organización celular.

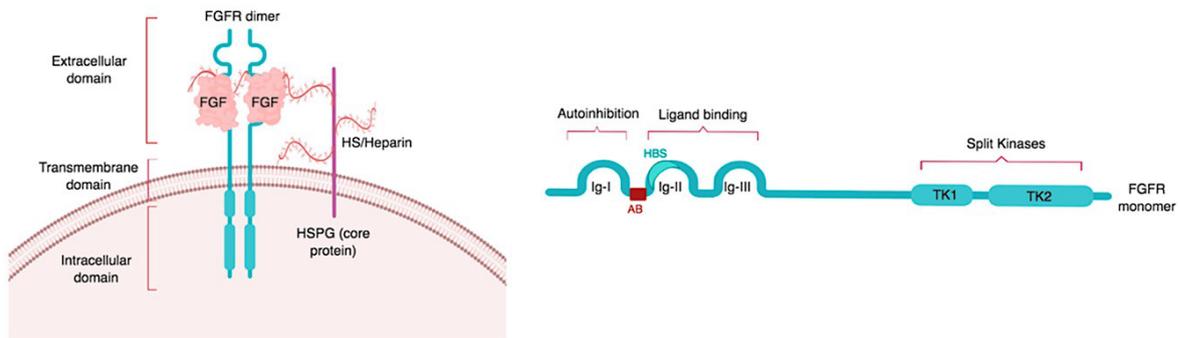
La activación de las rutas de señalización intracelular por los FGFRs da lugar a varias respuestas celulares, resumidas en la Ilustración 5:

- ❖ **Proliferación y Diferenciación**: Promoción del crecimiento y la especialización celular.
- ❖ **Supervivencia Celular**: Inhibición de la apoptosis y promoción de la resistencia celular.
- ❖ **Migración y Adhesión**: Regulación de la movilidad celular y la adhesión a la matriz extracelular.
- ❖ **Angiogénesis**: Promoción de la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Finalmente, la señalización de los FGFRs se regula negativamente mediante varios mecanismos:

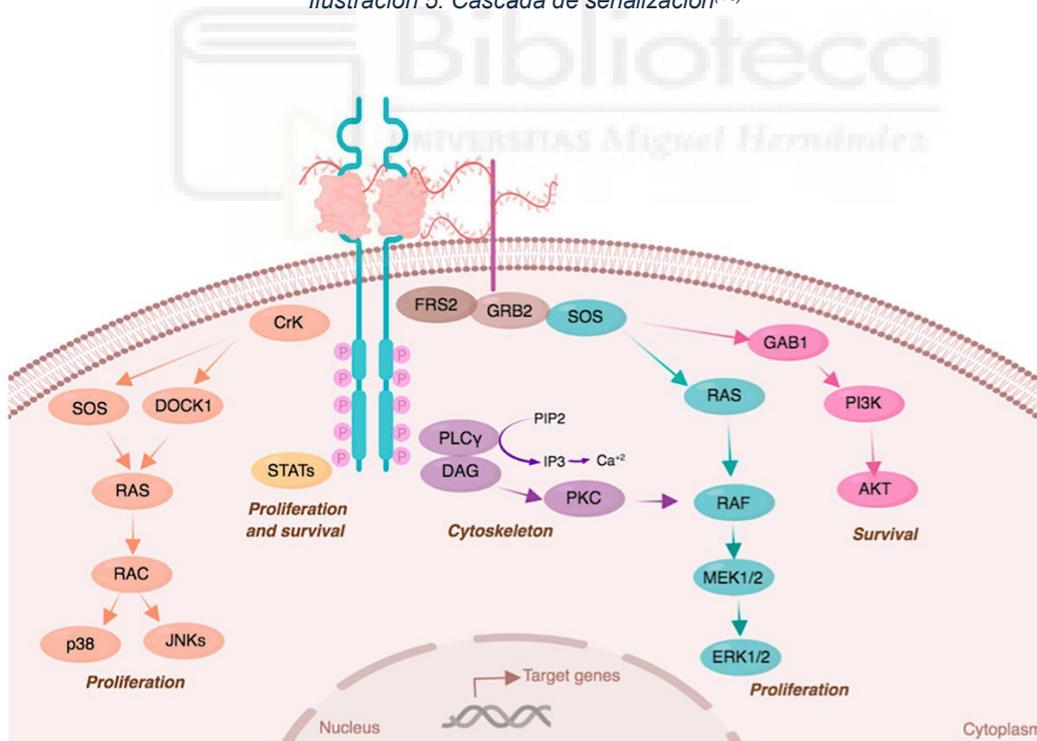
- ❖ **Desfosforilación**: Las proteínas fosfatasas desfosforilan FGFR para apagar la señalización.
- ❖ **Internalización del Receptor**: Los FGFRs pueden ser internalizados y degradados en los lisosomas para finalizar la señalización<sup>(16)</sup>.

Ilustración 4: Estructura de FGFR<sup>(16)</sup>



**Figure 1.** Domain structure of FGFRs: an extracellular domain containing ligand binding site is followed by a single transmembrane domain, and an intracellular domain containing split tyrosine kinases. Left panel: organization of the FGF–FGFR complex at the cell surface. The FGF–FGFR complex is stabilized by a heparin/HS chain of the HS proteoglycan (HSPG). Right panel: The extracellular domain of the receptor is composed of three Ig-like domains: Ig-I, Ig-II, and Ig-III. Ig-I has autoinhibitory capacity while Ig-II and Ig-III form the ligand binding domain. Ig-II contains the heparin/HS binding site (HBS) and is separated from Ig-I by an acid box (AB). The cytoplasmic domain is formed by two tyrosine kinases: tyrosine kinase 1 (TK1) and tyrosine kinase 2 (TK2). Image created with biorender.com.

Ilustración 5: Cascada de señalización<sup>(16)</sup>



**Figure 3.** FGFR signaling pathway. After ligand binding, FGFRs dimerize and activate multiple signal transduction pathways. Each pathway induces the expression of specific target genes related to cell proliferation (STATs, RAS/p38/JNKs, and RAS/MAPK/ERK), survival (STATs and PI3K/AKT), and cytoskeleton regulation (PLC/Ca<sup>2+</sup>). Kinases are color-coded according to their specific signaling pathway. Image created with biorender.com.

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivos generales

El análisis se centrará en la relevancia de los FGFRs dentro de la información científica disponible, con un enfoque particular en dos tipos de tumores del SNC: el glioblastoma y el astrocitoma, ya que estos pueden desempeñar un papel clave en la patogénesis y progresión de la enfermedad. Se espera que la evaluación de estos receptores proporcione información crucial que permita mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento, ofreciendo nuevas perspectivas para intervenciones terapéuticas más efectivas y personalizadas.

### 2.2. Objetivos específicos

- ❖ Los cambios observados en los Receptores de factor de Crecimiento de Fibroblastos en astrocitoma y glioblastoma.
- ❖ Uso de los Receptores de Factor de Crecimiento de Fibroblastos como dianas terapéuticas.

## 3. Material y métodos

Comenzamos con una búsqueda inicial con los parámetros de búsqueda (FGFR1 inhibitor) AND (glioblastoma) Filters: Humans, from 2019 – 2024 obteniendo como resultados 10 artículos, los cuales eran insuficientes, por ello se amplió la búsqueda quitando el filtro Humans y ampliando el rango de fecha a 2014-2024 obteniendo un total de 28 artículos, de los cuales uno es un Corrigendum del artículo A novel FGFR1 inhibitor CYY292 suppresses tumor progression, invasion, and metastasis of glioblastoma by inhibiting the Akt/GSK3b/snail signaling axis de la revista Gene & Diseases publicado en enero de 2024 y el artículo Phase II Study of Erdafitinib in Patients With Tumors With Fibroblast Growth Factor Receptor Mutations or Fusions: Results From the NCI-MATCH ECOG-ACRIN Trial (EAY131) Subprotocol K2 al que no se tenía acceso. Siendo en total de 26 artículos a consultar.

Se ha consultado la página web de la Organización Mundial de la Salud American Cancer Society y Global Cancer Observatory (GCO) para los datos epidemiológicos y definiciones generales para completar información de la introducción.

Para el apartado de “Tratamientos actuales. Desafíos en la actualidad” se ha utilizado el libro de texto Oncología Clínica de la editorial Elsevier que se obtuvo mediante préstamo en la biblioteca del Campus de San Juan en la Universidad Miguel Hernández de Elche. También se ha consultado la página web oficial del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) americana para consultar la guía clínica actual a la que se ciñen los tratamientos actuales.

Se ha hecho una segunda búsqueda con los parámetros ((current treatment) AND (oncology)) AND (FGFR inhibitor) Filters: Review, in the last 1 year, Humans, obteniendo 12 artículos, habiéndose elegido el artículo Targeting FGFR for cancer therapy por englobar el conjunto de datos necesarios para la

comprensión y redacción sobre la situación actual de los tratamientos basados en la inhibición de los FGFR en el campo de la oncología.

❖ Criterios de inclusión:

▶ Búsqueda 1:

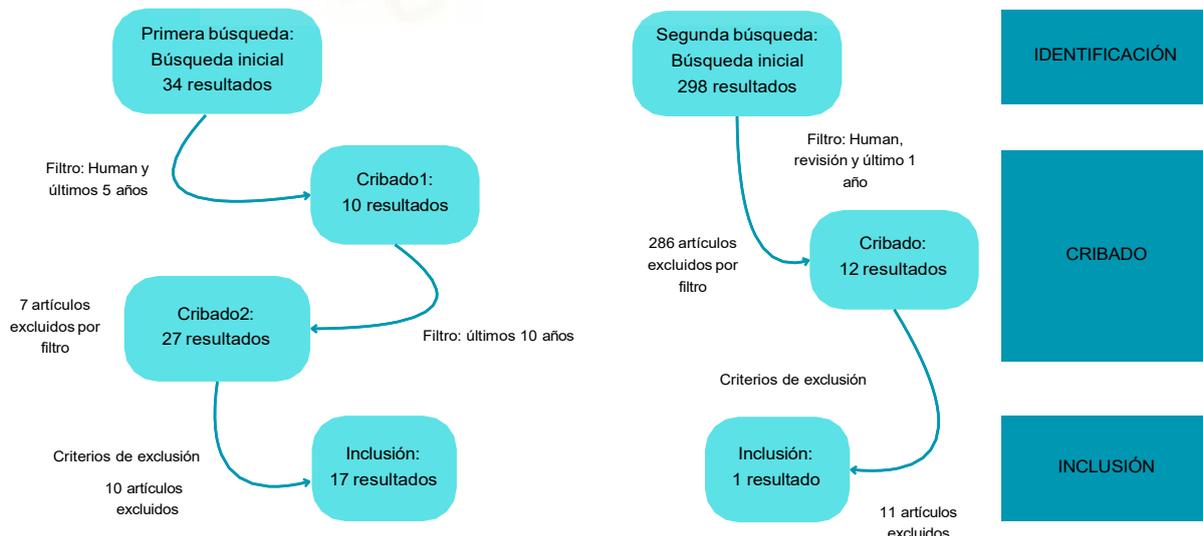
- Documentos de acceso libre o institucional
- Publicados en los últimos 10 años
- Idioma inglés

▶ Búsqueda 2

- Documento de acceso libre o institucional
- Publicado el último año
- Tipo de documento: Revisión
- Especie: Humano

❖ Criterios de exclusión:

- Información repetida o incompleta
- Tipo de publicación
- Información no relevante
- Imposibilidad de acceso a documento



## 4. Resultados

### 4.1. Papel de los FGFRs en cáncer

Los FGFRs desempeñan un papel crucial en la regulación de procesos biológicos fundamentales que están involucrados en la progresión tumoral. Estos receptores, al formar parte de la familia de los receptores tirosina quinasa, son clave en la proliferación celular, la supervivencia, la migración y la diferenciación celular. Cuando se activan, desencadenan diversas cascadas de señalización intracelular, entre las que destacan las vías Ras/MAP3K, PI3K/Akt, STAT (*factor de transcripción activador de señales*) y PLC $\gamma$ , todas ellas estrechamente ligadas a la proliferación celular y a la respuesta de las células tumorales frente a tratamientos. La activación excesiva de estas vías contribuye directamente al crecimiento descontrolado del tumor y a su resistencia a diversas terapias<sup>(4)</sup>.

La sobreactivación de los FGFRs está vinculada a varios fenómenos relacionados con el cáncer, como la promoción del crecimiento tumoral, la angiogénesis, la resistencia a la apoptosis, y la progresión metastásica. Además, estos receptores favorecen la formación de células madre cancerosas y facilitan la transición epitelial-mesenquimal, procesos que están estrechamente asociados a la agresividad del tumor y su capacidad para resistir tratamientos<sup>(4)</sup>.

Las anomalías en la expresión y activación de los FGFRs se han identificado en diversos tipos de cáncer, incluidos el glioblastoma, el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el melanoma, entre otros. Dichas anomalías suelen estar asociadas a mutaciones, amplificaciones génicas o sobreexpresión de los FGFRs. Por ejemplo, en el caso del glioblastoma, se ha observado una alta frecuencia de amplificación y sobreexpresión del FGFR1, lo que contribuye a procesos cruciales como la proliferación celular, la transición epitelial-mesenquimal, la invasión y la migración, todos ellos fundamentales para la progresión de este tipo de tumor<sup>(4)</sup>.

Estas alteraciones genéticas y moleculares resultan en una activación anormal de los FGFRs, lo que intensifica las cascadas de señalización intracelular que fomentan la proliferación, supervivencia, migración y angiogénesis. También promueven la formación de células cancerosas y la transición epitelial-mesenquimal, un proceso biológico que otorga a las células tumorales propiedades invasivas y mayor resistencia a los tratamientos, aumentando así la agresividad y favoreciendo la progresión metastásica<sup>(10)</sup>.

## 4.2. Glioblastoma, Astrocitoma y FGFRs

### 4.2.1. Expresión de FGFRs en glioblastoma y astrocitoma

Tabla ii: Expresión de FGFRs en Astrocitoma y Glioblastoma

Expresión de FGFRs			
	Glioblastoma	Astrocitoma	Relación con Otras Vías Moleculares
FGFR1	- Alta expresión en la superficie celular, asociada a resistencia a tratamientos radio y quimioterápicos.	- Menos común en comparación con glioblastoma, pero su sobreexpresión indica malignidad y progresión a glioblastoma.	- Interactúa con vías EGFR, Ras-MAPK/ERK y PI3K-Akt.
	- Activación mediante sobreexpresión de Notch2 favorece la progresión y resistencia al tratamiento.		- Regula la supervivencia celular y la resistencia a la apoptosis.
			- También interactúa con receptores de la familia Eph y Tie1/2 para la migración celular y angiogénesis.
FGFR2	- Expresión citoplasmática intermedia o fuerte en células tumorales primarias.	- Expresión similar a la de glioblastoma, con menos frecuencia de alteración.	- Participa en la proliferación y supervivencia celular.
	- Variabilidad en tumores recurrentes: reducción en 23,5%, aumento en 8,8%.		- Menos información específica sobre interacciones, pero generalmente implicado en vías similares a FGFR1.
FGFR3	- Expresión citoplasmática intermedia, estable en más del 94% de muestras recurrentes.	- Similar a FGFR2, con un patrón de expresión citoplasmática intermedia.	- Estabiliza el tumor, implicado en vías de señalización similares a FGFR1 y FGFR2.

Según la investigación realizada por Ader et al. en la línea celular U87 de glioblastoma, se ha revelado una alta expresión de FGFR1 en la superficie celular. Esta expresión elevada de FGFR1 se ha identificado como un factor pronóstico relevante para la resistencia a los tratamientos de radioterapia y quimioterapia en pacientes diagnosticados con glioblastoma<sup>(17)</sup>. Además, no solo la cantidad de FGFR1 citoplasmático influye en la proliferación celular, en estudios sobre la proteína Notch2, se ha observado que la activación del dominio quinasa citoplasmático de FGFR1, mediante la sobreexpresión de Notch2, es responsable de la progresión, supervivencia celular y resistencia a los tratamientos convencionales<sup>(18)</sup>.

En el caso del astrocitoma, la sobreexpresión y sobreactivación de FGFR1 es menos común, lo que resulta indicativo de mayor malignidad y grado en la clasificación de la OMS del tumor, además de su posible progresión hacia un cáncer de tipo glioblastoma<sup>(17,18)</sup>.

En cuanto a los FGFR2 y FGFR3, también están implicados en glioblastoma y astrocitoma, aunque con menor frecuencia que el FGFR1. El FGFR2 muestra una expresión citoplasmática de intensidad intermedia o fuerte en las células tumorales primarias, especialmente en aquellas con diferenciación astrocítica de alto grado, facilitando la proliferación y la supervivencia celular. La expresión de FGFR2 presenta una variabilidad significativa en los tumores recurrentes, con una reducción en el 23,5% de los casos y un aumento en el 8,8%, lo que evidencia una considerable heterogeneidad tumoral<sup>(19)</sup>.

Respecto al FGFR3, se ha observado una expresión citoplasmática intermedia en gliomas primarios, lo que contribuye a la estabilidad del tumor. Esta expresión se mantiene estable en más del 94% de las muestras de glioblastoma recurrente, lo que sugiere su posible rol en la estabilidad del tumor a lo largo del tiempo<sup>(19)</sup>.

#### 4.2.2. Relación con otras vías moleculares

Tabla iii: Relación con otras vías moleculares

Relación con Otras Vías Moleculares			
<b>Vía EGFR</b>	- FGFR puede compensar la reducción de EGFR, promoviendo la invasión tumoral.	- Menos información específica, pero las interacciones son posibles.	- FGFR y EGFR pueden tener efectos sinérgicos o antagónicos, influyendo en la invasión y progresión tumoral.
<b>Vía Ras-MAPK/ERK</b>	- FGFR activa ERK, promoviendo proliferación, invasividad y resistencia a la apoptosis.	- Similar a glioblastoma, contribuye a la progresión y agresividad.	- Regulación crítica del ciclo celular y proliferación.
<b>Vía PI3K-Akt</b>	- FGFR activa PI3K, que a su vez activa Akt, favoreciendo la supervivencia celular y la resistencia a la apoptosis.	- Participa en la proliferación y resistencia en astrocitomas también.	- FGFR interfiere con la apoptosis y facilita la proliferación celular.
<b>Receptores Eph y Tie1/2</b>	- FGFR interactúan con estos receptores para la migración celular y angiogénesis.	- Similar a glioblastoma, pero con menos datos específicos.	- Contribuyen a la invasión tumoral y angiogénesis, facilitando la progresión del tumor.
<b>Vía de Biogénesis Ribosómica</b>	- FGFRs interactúan con esta vía, promoviendo la sobreexpresión de FGF2 y potenciando la actividad FGFR1.	- Menos información específica, pero se puede inferir una interacción similar.	- Aumenta la actividad FGFR1 y la supervivencia celular.
<b>Transcripción de SOX2</b>	- FGFRs regulan la vía de SOX2, crucial para la pluripotencia en células madre de glioblastoma.	- Puede tener implicaciones similares en astrocitomas.	- SOX2 está relacionado con la pluripotencia y progresión del tumor.
<b>Vía p53 y Caspasas</b>	- FGFRs afectan la señalización de apoptosis mediada por p53 y la inhibición de caspasas, facilitando la evasión de la muerte programada.	- Similar a glioblastoma, con efectos en la resistencia a la apoptosis.	- Alteraciones en la apoptosis que contribuyen a la resistencia y progresión tumoral.
<b>Transición de Fenotipo</b>	- FGFRs están asociados con la transición del fenotipo proneural a mesenquimal, caracterizado por mayor agresividad y resistencia.	- Menos datos específicos, pero la transición fenotípica puede ser relevante.	- La transición a un fenotipo más agresivo aumenta la resistencia a los tratamientos.

Los FGFRs por sus propiedades como proteínas tirosina-quinasa, están interconectados con diversas vías de señalización involucradas en el desarrollo celular. A continuación, se destacan algunas de las vías más relevantes para el desarrollo de astrocitomas y glioblastomas.

La vía de señalización de FGFR está estrechamente relacionada con la del EGFR. Si bien ambas pertenecen a la misma familia proteica, su interacción puede tener un efecto sinérgico o antagónico, dependiendo del contexto celular. Se ha observado que la regulación a la baja de C3G, un modulador de la

señalización de EGFR, disminuye la activación de este receptor, lo que podría potenciar la señalización a través de FGFR1. Este cambio en la activación de los receptores podría conducir a un incremento en la invasión tumoral, sugiriendo que FGFR podría compensar la reducción de la actividad de EGFR mediante la activación de vías alternativas que promuevan la progresión tumoral<sup>(20)</sup>.

Otra de las vías clave en las que FGFR está implicado es la cascada de Ras-MAPK/ERK, una ruta intracelular fundamental en la regulación del ciclo celular y la proliferación. La activación de FGFR induce la fosforilación de ERK, lo que desencadena proliferación celular, aumenta la invasividad y la resistencia a la apoptosis, contribuyendo así a la agresividad del tumor<sup>(20)</sup>.

Los FGFR también participan en la vía PI3K-Akt, una ruta que favorece la supervivencia celular y la resistencia a la apoptosis. En esta vía, FGFR activa a PI3K, que a su vez promueve la activación de Akt. La activación de Akt fomenta la supervivencia celular e inhibe la apoptosis. En combinación con la activación de ERK, se obtiene un efecto sinérgico que potencia la proliferación e invasión tumoral<sup>(20)</sup>.

Además de sus interacciones con las vías EGFR, Ras-MAPK/ERK y PI3K-Akt, los FGFR también interactúan con otros receptores tirosina-quinasa, como los de la familia Eph y los receptores Tie1/2. Estos receptores están involucrados en la migración celular y la angiogénesis, procesos esenciales para la progresión tumoral. En particular, la fosforilación incrementada de FGFR1 y de miembros de la familia Eph en células con regulación a la baja de C3G sugiere que FGFR podría, junto con estos receptores, promover la invasión tumoral<sup>(20)</sup>.

Asimismo, los FGFR están implicados en la vía de la biogénesis ribosómica, al desencadenar la relocalización y sobreexpresión de FGF2, el ligando natural de FGFR. Esta sobreexpresión potencia la actividad específica de FGFR1, promoviendo la supervivencia celular<sup>(21)</sup>.

Otras vías reguladas por FGFR incluyen la vía de transcripción de SOX2, un factor de transcripción crucial para el mantenimiento de la pluripotencia de las células madre en glioblastoma. También interfiere con la vía de señalización de apoptosis mediada por p53 y la inhibición de caspasas, enzimas esenciales en la ejecución de la apoptosis, lo que permite a las células tumorales evadir la muerte celular programada<sup>(21)</sup>.

Finalmente, se ha observado que la activación de FGFRs está asociada con la transición del fenotipo proneural a mesenquimal en el glioblastoma, un fenotipo más agresivo y resistente a los tratamientos convencionales<sup>(21)</sup>.

### 4.3. Correlación entre la expresión de FGFRs y características clínicas de glioblastoma

Tabla iv: Expresión de FGFRs

FGFR	Expresión y Correlación Clínica	Estudios
FGFR1	Sobreexpresado en glioblastomas, asociado con mayor agresividad del tumor.	Contribuye a la resistencia a tratamientos como la quimioterapia con Temozolomida (Temozolomide). (10)
	Implicado en la inhibición de GSK3 mediante la vía AKT, favoreciendo la resistencia a la apoptosis.	Alterado en un 19% de astrocitomas anaplásicos con características piloides. (13, 17, 19)
	No se observan mutaciones en gliomas de alto grado en lactantes y pediátricos.	
	Frecuente en astrocitomas pilocíticos y algunos glioblastomas adultos raros.	
FGFR2	Expresión intermedia o fuerte en el citoplasma de células tumorales.	Se destaca su inmunorreactividad en la mayoría de muestras de glioblastoma primario. (18)
	Patrón cambiante de expresión entre muestras de glioblastoma primario y recurrente.	En recurrentes, presenta variaciones en la expresión. (18)
	Desaparece, aumenta o disminuye en casos recurrentes.	
FGFR3	Expresión citoplasmática con intensidad predominantemente intermedia.	Observado en glioblastomas con patrón de expresión citoplasmática. (18)
	La expresión en la mayoría de los casos se mantiene inalterada entre muestras primarias y recurrentes.	Puntuación de expresión mayormente inalterada entre muestras. (18)
	Solo en un pequeño porcentaje, la expresión se altera al alza o baja en tumores recurrentes.	
FGFR4	No se detalla en los estudios, pero se asume un papel general en la promoción de la proliferación celular, angiogénesis y resistencia a la apoptosis, características compartidas con otros FGFRs.	Se infiere su contribución general a la progresión y resistencia del glioblastoma, en línea con los otros FGFRs. (1,16)

En los tumores tipo glioblastoma, un tipo de cáncer cerebral extremadamente agresivo, uno de los factores clave es la familia de FGFRs, que incluye FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4. Se ha demostrado que la activación aberrante de estos receptores puede contribuir a una mayor proliferación celular, angiogénesis y resistencia a la apoptosis, lo que facilita la supervivencia y el crecimiento del tumor en un entorno hostil. En particular, el FGFR1 ha sido implicado en la agresividad del tumor cuando es sobreexpresado<sup>(10)</sup>.

La activación de FGFR1 en las células madre neuronales lleva a la inhibición de la proteína GSK3 a través de la vía Akt, favoreciendo la resistencia a la apoptosis, una característica común en las células tumorales. Este proceso está mediado por la sobreexpresión de Notch2. Clínicamente, esta resistencia a la apoptosis otorga al glioblastoma una ventaja frente a los tratamientos que inducen este proceso, como es el caso de la quimioterapia con temozolomida<sup>(18)</sup>.

Un estudio longitudinal realizado por Schäfer et al. reveló que FGFR2 muestra una expresión predominantemente intermedia o fuerte en el citoplasma de las células tumorales, destacándose en los procesos fibrilares de las células tumorales diferenciadas en astrocitos. Aunque la mayoría de las muestras

primarias de glioblastoma mostraron inmunorreactividad constante para FGFR2, las muestras de glioblastoma recurrente presentaron un patrón de expresión cambiante. Si bien la mayoría mantuvo una proporción similar de expresión, en algunos casos la expresión desapareció, en otros se incrementó y en otros se redujo. Por otro lado, FGFR3 presentó un patrón de expresión citoplasmática con intensidad predominantemente intermedia, sin alteraciones significativas en la mayoría de las muestras primarias y recurrentes, aunque en un pequeño porcentaje se observó una variación al alza o a la baja en las muestras recurrentes<sup>(19)</sup>.

En el caso del astrocitoma anaplásico con características pilocíticas, el FGFR1 mostró alteraciones en el 19% de los casos, lo que confiere al cáncer características más agresivas, similares al glioblastoma, tanto en la progresión como en la proliferación de la enfermedad<sup>(13)</sup>.

En el estudio de gliomas de alto grado en lactantes y pediátricos, no se encontraron mutaciones en el gen FGFR1, lo que sugiere que estas mutaciones no son comunes en glioblastomas en lactantes ni pediátricos y probablemente no juegan un papel significativo en estos casos específicos. Las mutaciones en FGFR1 son más frecuentes en astrocitomas pilocíticos y en algunos glioblastomas raros en adultos, pero no se observaron en estos pacientes, lo que indica que el FGFR1 mutado puede no ser un marcador relevante para los glioblastomas en lactantes ni pediátricos, siendo más característico de otros tipos de tumores cerebrales o de glioblastomas en adultos<sup>(22)</sup>.

En resumen, los FGFRs juegan un papel clave en la resistencia celular a la apoptosis, la supervivencia y la invasividad, contribuyendo de manera significativa a la progresión del glioblastoma.

## 4.4. Hallazgos relevantes en relación con la aplicación terapéutica de los inhibidores de FGFR

Tabla v: Hallazgos relevantes sobre los inhibidores de FGFRs

Hallazgo	Descripción	Estudios
<b>Alteraciones genéticas en FGFR</b>	Un pequeño porcentaje de pacientes con tumores sólidos, incluido el glioblastoma, presentan alteraciones en los genes FGFR (principalmente amplificaciones de FGFR1 y fusiones como FGFR3-TACC3).	- Pacientes con la fusión FGFR3-TACC3 mostraron respuestas parciales al tratamiento con anlotinib (un inhibidor de tirosin-kinasa). (20)
<b>Eficacia de inhibidores de FGFR en GBM</b>	Los inhibidores de FGFR, especialmente dirigidos contra FGFR1, han mostrado ser prometedores en glioblastomas con alta expresión de FGFR1. Estos inhibidores podrían ser útiles en subtipos de GBM que expresan FGFR1 de manera prominente.	- Inhibición de FGFR1 afecta la vía PI3K/AKT y MAPK, fundamentales para la supervivencia y proliferación tumoral. (21)
<b>Resistencia a inhibidores de MET y la función de FGFR</b>	Los glioblastomas que presentan resistencia a inhibidores de MET (como crizotinib y onartuzumab) pueden activar vías alternativas como FGFR para mantener la proliferación celular. La combinación de inhibidores de MET con inhibidores de FGFR, EGFR o mTOR ha mostrado restaurar la sensibilidad al tratamiento.	- La combinación de inhibidores de MET con inhibidores de FGFR1 podría superar la resistencia y mejorar los resultados terapéuticos. (22)
<b>Resistencia a inhibidores de PI3K y papel de FGFR1</b>	En células madre tumorales, FGFR1 regula positivamente la fosforilación de STAT3, promoviendo la señalización a través del eje Aurora A/PLK1/CDK1. La inhibición combinada de PI3K y FGFR1 puede superar la resistencia a inhibidores de PI3K.	- La combinación de inhibidores BKM (PI3K) y BGJ398 (FGFR1) reduce significativamente la proliferación celular y aumenta la apoptosis en modelos de GBM. (23)
<b>Mutación FGFR3 S249C en GBM espinal</b>	Primera identificación de la mutación FGFR3 S249C en un caso de glioblastoma primario de la médula espinal, lo cual sugiere una posible vía para tratamientos dirigidos.	- La mutación FGFR3 S249C se ha asociado con resistencia a la quimioterapia en otros cánceres, abriendo una nueva área de investigación para GBM. (3)
<b>Ausencia de mutaciones FGFR en gliomas pediátricos</b>	En gliomas de alto grado en lactantes y pediátricos, no se observaron mutaciones en FGFR1, lo que sugiere que los FGFRs no son relevantes en estos tipos específicos de tumores cerebrales.	- Indica que los inhibidores de FGFR podrían no ser efectivos en gliomas pediátricos. (19)

El glioblastoma multiforme es uno de los tumores cerebrales más desafiantes debido a su elevada agresividad y resistencia a los tratamientos convencionales. Las investigaciones recientes han centrado su atención en los FGFRs como objetivos terapéuticos potenciales.

El análisis exhaustivo de las alteraciones en los genes FGFR1-4 en diversos tumores sólidos ha revelado información clave sobre la prevalencia y el impacto clínico de estas alteraciones. Un pequeño porcentaje de pacientes con tumores sólidos presentaron amplificaciones génicas y mutaciones en FGFR, destacando las amplificaciones de FGFR1 y las fusiones, siendo la fusión FGFR3-TACC3 la más notable. En el estudio de identificación de alteraciones de FGFR, dos pacientes con glioblastoma que presentaban la fusión FGFR3-TACC3 respondieron parcialmente a la terapia con anlotinib (inhibidor de tirosina quinasa de amplio espectro), sugiriendo que esta fusión podría ser un biomarcador valioso para el tratamiento con anlotinib en glioblastoma. Estos resultados subrayan la necesidad de más investigaciones para confirmar estos hallazgos y optimizar el uso de inhibidores de FGFR en estos casos<sup>(23)</sup>.

Los inhibidores de FGFR han demostrado ser una opción terapéutica viable para el tratamiento del glioblastoma, especialmente en pacientes con alta expresión de FGFR1. Este receptor interactúa con la vía de señalización PI3K/Akt, que es clave para la supervivencia celular y la progresión tumoral, y también con la vía MAPK, ambas co-reguladas por FGFR1 y HSPA5 (Heat Shock

Protein 70 Family Member 5). La inhibición de FGFR podría, por lo tanto, ser eficaz para subtipos de glioblastoma con alta expresión de FGFR1<sup>(24)</sup>.

El glioblastoma multiforme a menudo presenta resistencia a tratamientos debido a la activación de vías de señalización alternativas. Inhibidores de MET, como crizotinib y onartuzumab, han mostrado eficacia limitada en este tipo de cáncer debido a la resistencia adquirida, ya que las células tumorales activan vías alternativas como FGFR, EGFR, mTOR, STAT3 y COX-2 para compensar la inhibición de MET. Para superar esta resistencia, se ha propuesto la combinación de inhibidores de MET con inhibidores de FGFR1, EGFR o mTOR, lo que podría restaurar la sensibilidad a los inhibidores de MET, inducir apoptosis y reducir la proliferación celular en modelos de glioblastoma<sup>(25)</sup>.

Un estudio adicional investigó la resistencia de las células madre tumorales a la inhibición de la vía PI3K, descubriendo que la regulación positiva de FGFR1 y su interacción con Tie2 promueve la fosforilación de STAT3, activando la señalización a través del eje Aurora A/PLK1/CDK1, vía de señalización de mitosis celular. La inhibición de FGFR1 con BGJ398, un inhibidor competitivo de FGFR1, demostró reducir la fosforilación de estas proteínas y revertir la resistencia a los inhibidores de PI3K. La combinación de BKM (inhibidor de PI3K) con BGJ398 mostró una reducción significativa en la proliferación celular y un aumento de la apoptosis, superando la resistencia adquirida, lo que podría ser una estrategia terapéutica prometedora para pacientes con glioblastoma<sup>(26)</sup>.

En un caso de glioblastoma primario de la médula espinal, una enfermedad rara y agresiva, con pronóstico desfavorable, se reportó por primera vez una mutación FGFR3 S249C, que ha sido identificada como un evento oncogénico en varios tipos de cáncer, incluyendo carcinoma urotelial y algunos tumores de cabeza y cuello. Esta mutación, que también se asocia con resistencia a la quimioterapia, abre nuevas oportunidades para el uso de inhibidores dirigidos a FGFR en estos casos<sup>(3)</sup>.

Por el contrario, en los gliomas de alto grado en lactantes y los gliomas pediátricos, no se observaron mutaciones en FGFR1, lo que sugiere que los FGFRs no juegan un papel importante en la patogénesis de estos tumores cerebrales específicos<sup>(22)</sup>.

En resumen, los FGFRs se perfilan como un objetivo terapéutico relevante en el glioblastoma multiforme, con potencial para mejorar las respuestas al tratamiento y superar la resistencia adquirida en ciertos subgrupos de pacientes.

#### 4.5. Estado actual de las terapias dirigidas a FGFRs en oncología

En los últimos años, las terapias dirigidas a los FGFRs han experimentado avances significativos, con la aprobación de varios inhibidores para el tratamiento de cánceres que presentan alteraciones específicas en los genes FGFR, como el colangiocarcinoma y el cáncer de vejiga, entre otros. Estos inhibidores han demostrado ser eficaces en casos donde las mutaciones o fusiones en los FGFR impulsan el crecimiento tumoral<sup>(27)</sup>.

Los ensayos clínicos continúan evaluando nuevas moléculas y combinaciones terapéuticas con el objetivo de mejorar los resultados en

pacientes que han desarrollado resistencia a las terapias actuales. Sin embargo, a pesar de estos avances, la toxicidad asociada a los inhibidores de FGFR sigue siendo un desafío importante. Los efectos secundarios, como la hipofosfatemia, las alteraciones en piel, uñas y ojos, y la diarrea, pueden afectar la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, el manejo eficaz de estos efectos adversos se ha convertido en un aspecto crucial en la administración de estos tratamientos<sup>(27)</sup>.

Las investigaciones actuales están enfocadas en mejorar la eficacia de los inhibidores de FGFR, reducir su toxicidad y comprender mejor los mecanismos de resistencia intrínseca que presentan algunos tumores. Este conocimiento es fundamental para desarrollar estrategias que permitan superar la resistencia y mejorar los resultados terapéuticos a largo plazo<sup>(27)</sup>. En la oncología moderna, tanto los tratamientos aprobados como aquellos que se encuentran en fases avanzadas de estudio están siendo revisados y optimizados para maximizar su impacto clínico, como se detalla en la siguiente tabla resumen:

Tabla vi: Tratamientos dirigidos a receptores tirosina quinasa

TRATAMIENTOS APROBADOS Y EN FASE DE ESTUDIO					
Farmacos	Mecanismo de acción	Indicación clínica	Desarrollo	Resultados	Efectos secundarios
Inhibidores de selectivos FGFR					
Infigratinib	Inhibidor selectivo de FGFR1, 2 y 3	CCA con fusión de FGFR2, gliomas recurrentes con mutaciones FGFR.	Ensayos de fase III en curso, retirado de solicitud en EE.UU. en 2022	Fase II: ORR 23.1%, tasa de control de la enfermedad 75.4%. Eficacia limitada en gliomas recurrentes. Eficacia limitada en gliomas recurrentes.	
Pemigatinib	Inhibidor de FGFR 1, 2 y 3	CCA con fusiones/reordenamientos de FGFR2.	Fase II: ORR 35.5%, PFS mediana 7.0 meses Fase III en curso (FIGHT-302)		Hiperfosfatemia (64%), hiponatremia (12%)
Erdafitinib	Inhibidor pan-FGFR (FGFR1-4)	CCA positivo para FGFR2, carcinoma urotelial con alteraciones FGFR3/2	Aprobado por FDA (2019) y EMA (2021)	Fase I: ORR 40% Tasa de respuesta clínica 62.2%	
Derazantinib	Inhibidor de FGFR1-3 y CSF1R	CCA con reordenamientos de FGFR2, cáncer de vejiga		Fase II: ORR 20.7% en CCA Combinación con atelizumab mostró ORR >50% en cáncer de mama	
Futibatinib	Inhibidor irreversible de FGFR1-4	CCA con alteraciones FGFR2, cáncer de pulmón no microcítico, glioblastoma		Fase II (FOENIX-CCA2): ORR 42%, tasa de control de la enfermedad 83% Perfil de seguridad favorable	
Debio 1347	Inhibidor selectivo de FGFR1-3	CCA con alteraciones FGFR2, cáncer de pulmón no microcítico		Fase I: ORR 12% Fase II: ORR 21% en CCA	
Inhibidores Selectivos de FGFR y Otros					
AZD4547 (Fexagratinib)	Inhibidor selectivo de FGFR 1, 2 y 3	NSCLC de células escamosas, cáncer de mama, mesotelioma pleural maligno		Eficacia limitada, especialmente en NSCLC y cáncer de mama	

HMPL-453	Inhibidor potente de FGFR 1, 2 y 3	ICC avanzado con fusión de FGFR		ORR 50%, DCR 90%	
RLY-4008	Inhibidor selectivo de FGFR2	Cáncer de vías biliares con fusión/reordenamiento FGFR2		ORR 88%, sin eventos adversos graves	
Rogaratinib	Inhibidor de FGFR1-4	Tumores sólidos, mUC positivo para mRNA FGFR		ORR 15%, eficacia comparativa con quimioterapia en mUC	
FGF401	Inhibidor reversible de FGFR4	Tumores sólidos avanzados		ORR 10.8% en Fase I y II	
E7090	Inhibidor de FGFR1-3	CCA con fusión de FGFR2		ORR 30%, DCR 79%	
ICP-192	Inhibidor covalente de pan-FGFR	CCA alterado por FGFR2		ORR 52.9%, mPFS 6.93 meses	
<b>Inhibidores de Múltiples Dianas</b>					
Lenvatinib	Inhibidor de VEGFR, FGFR, PDGFR	CCA, HCC avanzado, cáncer de tiroides, RCC		Comparado con sorafenib: Mejora en ORR, PFS, TTP. Combinación con pembrolizumab: Mejora en PFS y OS en RCC y cáncer endometrial	
Surufatinib	Inhibidor de VEGFR1-3 y FGFR1	Tumores neuroendocrinos		Extensión notable de PFS en NETs	
Nintedanib	Inhibidor de VEGFR, PDGFR, FGFR	Fibrosis pulmonar, NSCLC, cáncer colorrectal		Mejora en OS y PFS en NSCLC, sin beneficio en cáncer colorrectal	
Anlotinib	Inhibidor de VEGFR, FGFR, PDGFR, c-kit	NSCLC avanzado, cáncer medular de tiroides, carcinoma renal		Mejora en OS y PFS en NSCLC y carcinoma renal.	
Lucitanib	Inhibidor de VEGFR1-3, PDGFR $\alpha/\beta$ , FGFR1-3.	Cáncer de mama metastásico HR+/HER2(-)		ORR 19% en pacientes con amplificación de FGFR1	
Tinengotinib	Inhibidor de Aurora A/B, FGFR1/2/3, VEGFR	CCA con resistencia a inhibidores de FGFR		ORR 33% en pacientes con resistencia adquirida a inhibidores de FGFR	
<b>Anticuerpos Monoclonales</b>					
Vofatamab	Anticuerpo monoclonal anti-FGFR3	Cáncer de vejiga urotelial metastásico		ORR 30% cuando se combina con pembrolizumab	
Bemarituzumab	Anticuerpo monoclonal anti-FGFR2b	Adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica HER2-negativo		Prometedor en combinación con mFOLFOX6 en pacientes con sobreexpresión de FGFR2b	

Tabla VI: ABREVIATURAS: CCA (COLANGIOMOCARCINOMA), NSCLC (CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS), RCC (CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES), ORR (TASA DE RESPUESTA OBJETIVA) TTP (TIEMPO DE PROGRESION), PFS (SUPERVIVENCIA SIN PROGRESIÓN), OS (SUPERVIVENCIA GENERAL)

#### 4.5.1. Fármacos nuevos en fase de estudio para astrocitoma y glioblastoma

Tabla vii: Fármacos en fase de estudio

Fármaco	Descripción	Resultados y Eficacia	Efectos Secundarios
Anlotinib	Inhibidor de tirosina quinasa de múltiple diana.	- Caso de glioblastoma espinal con mutación FGFR3 S249C mostró remisión significativa durante 10 meses.	- Generalmente bien tolerado en los casos estudiados.
		- En astrocitoma anaplásico con mutación FGFR3-TACC3, respuesta parcial durante más de 17 meses.	
Fexagratinib (AZD4547)	Inhibidor de FGFR, estudiado en fase I/II para gliomas difusos IDHwt recurrentes con fusiones FGFR-TACC.	- 25% de los pacientes con control de la enfermedad durante más de 6 meses.	- Efectos secundarios significativos: onicosis dolorosa, desprendimiento epitelial de retina, hipofosfatemia.
		- Supervivencia global de 17.5 meses.	- Suspensión en casi la mitad de los pacientes debido a efectos secundarios.
CYY292	Inhibidor selectivo de FGFR1.	- Demuestra reducción de la fosforilación en sitios críticos de FGFR1.	- Efectos secundarios aún no completamente descritos en estudios clínicos.
		- Alta eficacia en estudios preclínicos, mejor que AZD4547 en términos de viabilidad celular y migración tumoral.	
Dianhidrogalactitol (DAG)	Agente citotóxico y antiangiogénico, actúa sobre FGFR1 y VEGF/VEGFR2.	- Inhibe proliferación de células HUVEC y U251.	- Toxicidad limitada a mielosupresión reversible y efectos gastrointestinales leves.
		- Mejor perfil de seguridad en comparación con agentes alquilantes tradicionales.	
BMH-21	Inhibidor específico de la transcripción del ADN ribosómico (rDNA), actúa en la síntesis de ARN ribosómico (rRNA).	- Induce interrupción del ciclo celular y apoptosis.	- Efectos secundarios específicos aún en investigación.
		- Sinergia con Erdafitinib, reduciendo migración celular y formación de colonias.	
Erdafitinib	Inhibidor de FGFR con acción combinada en estudios preclínicos.	- Sensibiliza células a Temozolomida.	- Efectos secundarios y perfil de seguridad en combinación con BMH-21 aún en evaluación.
		- Mejora en combinación con BMH-21, amplificando efectos citotóxicos.	
		- Potencial para prevenir la transición proneural a mesenquimal.	

A pesar de los avances significativos en el campo de la medicina, aún no se ha identificado un tratamiento definitivo para el cáncer en su conjunto. En particular, los cánceres que afectan el sistema nervioso presentan una barrera adicional, la BHE. En los últimos años, se han realizado estudios histoquímicos y genéticos que buscan desarrollar nuevos fármacos más específicos o aplicar los existentes a nuevas condiciones. Un ejemplo destacado es el anlotinib, un inhibidor de tirosina quinasa de múltiples dianas.

El anlotinib ha mostrado resultados prometedores en casos de glioblastoma espinal con mutación S249C y p53 p.V73fs de FGFR3<sup>(3)</sup>, logrando una remisión significativa de los síntomas durante 10 meses de seguimiento, a pesar de la cesión del tratamiento a destiempo por decisión del paciente, se obtuvo una mejora de la calidad de vida. Otro estudio en una paciente con astrocitoma

anaplásico (grado III según la clasificación de la OMS), con mutación FGFR3-TACC3, también mostró una respuesta positiva con una remisión parcial sostenida por más de 17 meses tras el fracaso de tratamientos estándar como la temozolomida y el bevacizumab<sup>(2)</sup>. Además, investigaciones sobre mutaciones en FGFRs han identificado fusiones FGFR3-TACC3 en glioblastomas, lo que subraya la importancia de aplicar terapias dirigidas con anlotinib en estos casos. Además, el estudio realizado por Gu, Yang et al. en la identificación de mutaciones de FGFRs en pacientes con glioblastomas mediante secuenciación de nueva generación ha permitido la identificación de fusiones FGFR3-TACC3 en pacientes con glioblastoma multiforme siendo estas de crucial importancia para la aplicación efectiva de anlotinib. Esta terapia dirigida podría ofrecer una opción de tratamiento adicional para pacientes que de otro modo tendrían opciones limitadas debido a la naturaleza resistente del glioblastoma<sup>(23)</sup>.

Otro fármaco en investigación es el fexagratinib (AZD4547), un inhibidor de FGFR, evaluado en un estudio multicéntrico de fase I/II en pacientes con gliomas recurrentes grado 3 o 4 IDH *wild tipe*, con fusiones FGFR-TACC, principalmente FGFR3-TACC3. Se excluyeron del estudio los casos con mutaciones activadoras de FGFR y aquellos con amplificación aislada de FGFR, debido a diferencias en la biología celular y respuesta al tratamiento, resultando 12 pacientes en total. El 25% de los pacientes experimentaron control de la enfermedad por más de 6 meses, todos en fase de primera recurrencia del tumor, con una supervivencia global de 17.5 meses, superior a la esperada, si bien, con limitada penetración cerebral. Sin embargo, el fexagratinib se ha asociado a efectos secundarios importantes, como onicosis dolorosa, desprendimiento epitelial de retina e hipofosfatemia, lo que llevó a la suspensión del tratamiento en casi la mitad de los pacientes<sup>(28)</sup>.

Por otro lado, el FGFR1 ha surgido como un objetivo terapéutico relevante, dada su implicación en la proliferación y supervivencia celular en glioblastomas. A partir del cual se ha diseñado el fármaco CYY292, un inhibidor selectivo de FGFR1, que ha demostrado ser eficaz en estudios preclínicos, al reducir la fosforilación de residuos clave y modular la señalización de vías como Akt y ERK por reducción de la fosforilación de los residuos Tyr653 y Tyr654. El CYY292 también regula de manera indirecta la señalización de FGFR1 mediante la modulación de la fosforilación en otros sitios, como Ser777, lo que sugiere la existencia de un mecanismo de retroalimentación negativa y que a la vez evita una activación excesiva que favorezca la progresión tumoral. Comparado con otros inhibidores, como el fexagratinib, CYY292 ha mostrado mayor eficacia en la inhibición de la viabilidad celular y la invasión tumoral<sup>(4)</sup>.

Además, se ha visto que los FGFRs están implicados en la angiogénesis, en concreto FGFR1 por ello se ha realizado un estudio con dianhidrogalactitol como agente multidiana citotóxico implicado en la angiogénesis obteniendo los siguientes resultados, inhibición la proliferación de células HUVEC (células endoteliales de cordón umbilical humano) y U251 (células de glioblastoma) de manera dosis dependiente. La inhibición de la angiogénesis ocurre particularmente a través de la supresión de las vías de señalización VEGF/VEGFR2 y FGF2/FGFR1. Comparando con los agentes alquilantes

tradicionales como el cisplatino y la ciclofosfamida, que tienen efectos secundarios graves, el dianhidrogalactitol ha demostrado un perfil de seguridad favorable en ensayos clínicos, presentando como toxicidad limitante la mielosupresión reversible y efectos gastrointestinales leves, lo que respalda su potencial en la práctica clínica<sup>(29)</sup>.

Finalmente, nos encontramos con el fármaco BMH-21, un inhibidor específico que actúa en la etapa limitante de la transcripción del ADN ribosómico (rDNA) interfiriendo directamente en la síntesis y procesamiento del ARN ribosómico (rRNA). Este mecanismo induce la interrupción del ciclo celular y promueve la apoptosis de las células tumorales, afectando su capacidad de proliferación, también muestra sinergia con inhibidores FGFR, como erdafitinib. La combinación de BMH-21 y erdafitinib amplifica los efectos citotóxicos en las células de glioma, reduciendo significativamente la capacidad de migración celular y la formación de colonias. Este efecto sinérgico se ha observado en diversas líneas celulares de glioma, sugiriendo que la combinación de estos fármacos podría prevenir la transición proneural a mesenquimal, una de las vías de resistencia en glioblastoma también podría sensibilizar las células a la temozolomida, lo que abre nuevas oportunidades en el tratamiento de este tipo de cánceres<sup>(21)</sup>.

## 5. Discusión

### 5.1. Interpretación de los resultados y comparación con resultados previos

En esta investigación, se ha analizado el papel de los FGFR en la biología del cáncer, con especial énfasis en el glioblastoma, uno de los tumores cerebrales más agresivos. Estos receptores, que pertenecen a la familia de las tirosina quinasas, están implicados en procesos celulares fundamentales como la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación celular. Su activación desencadena varias vías de señalización intracelular, incluidas las rutas Ras/MAPK, PI3K/Akt y STAT. La sobreactivación de los FGFR contribuye al crecimiento descontrolado de tumores, a la resistencia terapéutica y a la progresión metastásica mediante la invasión celular.

El glioblastoma es un tipo de cáncer caracterizado por su rápida progresión y resistencia a los tratamientos convencionales, lo que subraya la importancia de comprender el papel de los FGFR en su patogénesis y tratamiento. En particular, la inhibición específica de FGFR1 ha emergido como una estrategia terapéutica prometedora. Los inhibidores de FGFR tienen el potencial de bloquear la señalización que impulsa la proliferación tumoral y la resistencia al tratamiento. Estudios preclínicos y clínicos han demostrado que estos inhibidores pueden reducir la proliferación celular y mejorar la respuesta a las terapias convencionales en modelos de glioblastoma.

Se ha observado que la sobreactivación o sobreexpresión de FGFR1 en glioblastoma está asociada con una mayor agresividad tumoral, resistencia a la

apoptosis y proliferación celular, efectos que se deben en parte a la interacción de FGFR1 con la vía PI3K/Akt y la inhibición de proteínas proapoptóticas como GSK3, lo que favorece la supervivencia celular y la resistencia a tratamientos como la quimioterapia con temozolomida.

Algunos estudios han identificado alteraciones genéticas en FGFR, como amplificaciones y fusiones génicas, en diversos tipos de cáncer, lo que sugiere su potencial como biomarcadores para terapias dirigidas. En el caso de los glioblastomas, la fusión FGFR3-TACC3 ha sido reconocida como un biomarcador potencial para el tratamiento con inhibidores de FGFR, como el anlotinib, que ha mostrado eficacia al prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes en algunos casos. No obstante, debido al tamaño muestral, se requieren más estudios y ensayos clínicos para confirmar estos hallazgos.

FGFR1 también juega un papel clave en la biología del glioblastoma, influyendo en la radioresistencia y en los resultados del tratamiento. Aunque se necesita más investigación para comprender plenamente su papel en otros tipos de tumores cerebrales como los astrocitomas, los FGFR representan objetivos terapéuticos prometedores. La inhibición de FGFR podría mejorar las terapias actuales, especialmente en combinación con la radioterapia, lo que merece ser explorado en ensayos clínicos adicionales<sup>(15)</sup>.

En resumen, los FGFR son objetivos terapéuticos de gran relevancia en cánceres agresivos como el glioblastoma. Si bien los inhibidores de FGFR han mostrado ser prometedores, la resistencia a estos tratamientos y los efectos adversos continúan siendo retos importantes. Las investigaciones actuales están enfocadas en mejorar la eficacia de estos inhibidores, desarrollar combinaciones terapéuticas más efectivas y manejar la toxicidad para optimizar el tratamiento del cáncer. Además, los descubrimientos genéticos y moleculares subrayan la necesidad de enfoques terapéuticos personalizados basados en el perfil molecular de cada tumor.

Por último, en el tratamiento del glioblastoma recurrente, la combinación de bevacizumab con temozolomida, tratamiento estándar, ha mejorado la supervivencia libre de progresión, pero no ha demostrado un incremento significativo en la supervivencia global en comparación con bevacizumab en monoterapia. Anlotinib, por su parte, ofrece una opción terapéutica alternativa para pacientes con la fusión FGFR3-TACC3, proporcionando una respuesta duradera en aquellos en los que los tratamientos estándar han fallado<sup>(2)</sup>.

## 5.2. Implicaciones clínicas y terapéuticas en la terapia dirigida a FGFRs

La clasificación molecular de los tumores desempeña un papel crucial en la optimización de los tratamientos, permitiendo evitar terapias innecesarias o ineficaces. En este contexto, los inhibidores de FGFR, como el dianhidrogalactitol, podrían ser una adición valiosa a las estrategias terapéuticas

contra el glioblastoma y otros tipos de cáncer. Su capacidad para reducir la proliferación celular, la invasión tumoral y la angiogénesis los convierte en candidatos prometedores para la terapia dirigida en oncología. En particular, el dianhidrogalactitol no solo actúa como un agente citotóxico, sino que también presenta efectos antiangiogénicos, lo que sugiere su potencial para inhibir la formación de vasos sanguíneos y, por lo tanto, limitar la progresión tumoral<sup>(29)</sup>.

Por otro lado, algunos estudios han revelado asociaciones entre la pérdida de expresión de proteínas, como ATRX, y la activación de otras vías moleculares en gliomas pediátricos. Esto indica que podrían existir mecanismos alternativos a los FGFR en la oncogénesis de estos tumores. Mientras que los FGFR han demostrado ser objetivos viables para la terapia dirigida en otros tipos de cáncer, los datos actuales no respaldan esta estrategia en glioblastomas pediátricos<sup>(22)</sup>.

La eficacia de inhibidores de FGFR, como el anlotinib, en pacientes con fusiones FGFR3-TACC3 destaca la importancia de identificar alteraciones específicas en glioblastoma multiforme. Este enfoque personalizado podría mejorar significativamente los resultados terapéuticos en subgrupos de pacientes con este agresivo cáncer cerebral. La identificación de biomarcadores específicos en astrocitomas también podría guiar el desarrollo de terapias dirigidas. Dado el impacto de las alteraciones en FGFR en glioblastoma, existe una alta probabilidad de que estas alteraciones influyan también en la progresión de astrocitomas, particularmente en formas malignas como el astrocitoma anaplásico. No obstante, es necesaria más investigación para determinar el papel exacto de los FGFR en los astrocitomas y evaluar si los inhibidores de FGFR podrían ofrecer un beneficio terapéutico similar al observado en glioblastoma multiforme<sup>(23)</sup>.

Finalmente, los resultados del estudio realizado por Bi et al.<sup>(4)</sup> sugieren que el compuesto CYY292 podría ser un enfoque terapéutico prometedor para el glioblastoma multiforme, ya que inhibe eficazmente la señalización mediada por FGFR1, reduce la proliferación, invasión y metástasis del tumor, y mejora la respuesta inmunitaria. Sin embargo, es esencial continuar investigando para comprender completamente el potencial clínico de CYY292. Este estudio también destacó que CYY292 puede atravesar la BHE, un factor crucial en el tratamiento del glioblastoma multiforme. Aunque la concentración del compuesto en el cerebro disminuye con el tiempo, se ha demostrado que puede reducir el tamaño del tumor y mejorar la supervivencia en modelos ortotópicos de glioblastoma.

### 5.3. Limitaciones del estudio y desafíos en el tratamiento del glioblastoma y astrocitoma

A pesar de los avances en las terapias dirigidas a los FGFR, persisten desafíos significativos, entre los que destacan la resistencia adquirida y la toxicidad asociada a estos tratamientos. La complejidad de la señalización mediada por los FGFR, que interactúa con diversas vías moleculares como EGFR y PI3K-Akt, añade un nivel adicional de dificultad en el diseño de terapias eficaces. Una posible solución para superar la resistencia es la combinación de inhibidores de FGFR con otros agentes terapéuticos. En este sentido, las

combinaciones de inhibidores de FGFR con inhibidores de otras rutas tirosina-quinasa, como MET o PI3K, han mostrado resultados prometedores en modelos preclínicos.

Otra limitación importante es la falta de detección precoz mediante un diagnóstico molecular adecuado. La falta de un diagnóstico temprano y preciso puede dificultar la administración de un tratamiento oportuno, lo que a menudo reduce el tiempo disponible para el paciente y favorece la progresión del cáncer, con el riesgo de metástasis o de cambios en el subtipo de glioblastoma, situaciones que podrían evitarse con una intervención adecuada.

Del mismo modo, la resistencia a la apoptosis mediada por la vía Notch2 es particularmente relevante en los glioblastomas mesenquimales resistentes a la temozolomida, uno de los tratamientos estándar. La presencia de altos niveles de Notch2 podría servir como un marcador para identificar una subpoblación de glioblastomas mesenquimales con mayor resistencia al tratamiento, lo que destaca la importancia de seguir investigando esta vía para mejorar los resultados terapéuticos en estos pacientes.

#### 5.4. Direcciones futuras de investigación

A pesar de que los resultados actuales sobre los inhibidores de FGFR son prometedores, es fundamental realizar estudios adicionales para confirmar y optimizar su función en el tratamiento del cáncer, especialmente en los tumores cerebrales astrocíticos, que son el enfoque principal de este trabajo. Del mismo modo, es necesario profundizar en la investigación sobre el dianhidrogalactitol como un agente multidiana, para comprender mejor su mecanismo de acción específico y evaluar su aplicabilidad en la práctica clínica.

Los hallazgos de Zisi et al.<sup>(21)</sup> sugieren que el compuesto BMH-21, en combinación con inhibidores de FGFR, podría representar una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento del glioblastoma multiforme, particularmente en casos con resistencia a los tratamientos convencionales. La combinación de la inhibición de la biogénesis ribosómica con la interrupción de la señalización de FGFR parece ser eficaz para inducir la muerte celular y superar algunos mecanismos de resistencia asociados con la malignidad de los gliomas.

Además, sería recomendable llevar a cabo estudios clínicos adicionales para determinar la eficacia a largo plazo de anlotinib en pacientes con glioblastoma multiforme, así como para explorar su efectividad en combinación con otros tratamientos estándar, como la radioterapia y la quimioterapia.

Por otro lado, el estudio realizado por Johnson et al.<sup>(12)</sup> no encontró alteraciones significativas en la expresión de FGFR que justifiquen el uso de inhibidores de FGFR en glioblastomas en lactantes de alto grado o pediátricos. La ausencia de cambios moleculares relevantes en estos receptores sugiere que el bloqueo de FGFR probablemente no sea una estrategia terapéutica efectiva en estos tumores. Estos resultados refuerzan la necesidad de seguir investigando otros enfoques para el tratamiento de glioblastomas pediátricos.

## 6. Conclusiones

### 6.1. Contribuciones el campo de la oncología

Como se ha mencionado a lo largo de este trabajo, los FGFRs, desempeñan un papel crucial en la regulación de procesos celulares fundamentales, como la proliferación, la supervivencia, la migración y la diferenciación celular. La sobreactivación de estos receptores ha sido vinculada a la progresión tumoral, la resistencia a los tratamientos convencionales y la metástasis. El análisis detallado de los FGFR en el contexto del glioblastoma, uno de los tumores cerebrales más agresivos, ha subrayado su relevancia en la patogénesis de esta enfermedad y ha abierto nuevas oportunidades para intervenciones terapéuticas dirigidas.

La investigación ha demostrado que la inhibición específica de FGFRs, particularmente de FGFR1, puede ser una estrategia terapéutica prometedora. Los inhibidores de FGFR, como el anlotinib, han mostrado efectividad al reducir la proliferación tumoral y mejorar la respuesta a terapias convencionales en pacientes con glioblastoma mesenquimal. Además, la identificación de biomarcadores específicos, como la fusión FGFR3-TACC3, ha permitido personalizar el tratamiento, demostrando eficacia en algunos pacientes, al prolongar su supervivencia y mejorar su calidad de vida. No obstante, debido a la complejidad del glioblastoma y a las limitaciones de tamaño de muestra en algunos estudios, se requiere investigación adicional con muestras más representativas para consolidar estos hallazgos.

Finalmente, el estudio ha subrayado la importancia de la clasificación molecular para orientar los tratamientos en glioblastoma. La incorporación de inhibidores de FGFR, como el dianhidrogalactitol y el compuesto CYY292, podría ser una adición valiosa a las estrategias terapéuticas actuales. Estos agentes no solo exhiben propiedades anticancerígenas, sino también efectos antiangiogénicos, lo que podría limitar la progresión tumoral al inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos. En particular, la capacidad de CYY292 para cruzar la barrera hematoencefálica y reducir el tamaño tumoral en modelos preclínicos de glioblastoma refuerza su potencial como una opción terapéutica a considerar en el futuro.

### 6.2. Resumen de los hallazgos

- ❖ **Papel General de los FGFRs en el Cáncer:** Los FGFRs regulan la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación celular. Activan vías intracelulares como Ras/MAPK, PI3K/Akt, STAT y PLC $\gamma$ , que fomentan el crecimiento tumoral y la resistencia a la apoptosis.
- ❖ **Alteraciones en los FGFRs en Tumores:** Mutaciones, amplificaciones génicas y sobreexpresión de FGFRs se observan en diferentes cánceres. En glioblastoma, FGFR1 muestra alta frecuencia de amplificación y sobreexpresión, afectando la proliferación, invasión y migración celular.
- ❖ **Correlación en Glioblastoma:** FGFR1 está implicado en la agresividad tumoral y resistencia a tratamientos estandarizados como la temozolomida.

FGFR2 y FGFR3 tienen también una implicación muy importante en la proliferación, invasión y migración celular.

- ❖ **Terapias Dirigidas a FGFRs:** Se han desarrollado inhibidores de FGFR para tratar cánceres con alteraciones específicas. Por ejemplo, inhibidores como anlotinib y fexagratinib han mostrado eficacia, a pesar de enfrentar desafíos como la toxicidad y la barrera hematoencefálica. Nuevas investigaciones incluyen fármacos como CYY292 y combinaciones de inhibidores que podrían mejorar la eficacia.
- ❖ **Interacciones Moleculares:** Los FGFRs interactúan con vías importantes como EGFR, Ras-MAPK/ERK y PI3K-Akt. Estas interacciones influyen en la proliferación, invasión, resistencia a la apoptosis, angiogénesis y biogénesis ribosómica, contribuyendo a la progresión tumoral y resistencia a tratamientos.



## 7. Bibliografía:

1. Ardizzone A, Scuderi SA, Dario Giuffrida, Puglisi C, Campolo M, Cuzzocrea S, et al. Role of Fibroblast Growth Factors Receptors (FGFRs) in Brain Tumors, Focus on Astrocytoma and Glioblastoma. *Cancers* [Internet]. 2020;12(3825). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/12/3825>
2. Wang Y, Liang D, Chen J, Chen H, Fan R, Gao Y, et al. Targeted Therapy with Anlotinib for a Patient with an Oncogenic FGFR3-TACC3 Fusion and Recurrent Glioblastoma. *The Oncologist* [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 21 de abril de 2024];26(3):173-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/onco.13530>
3. Liu R, Wei W, Hou H, Cong P, Zhou Y, Yu X. Case Report: Targeted Therapy with Anlotinib for a Rare Case of Spinal Cord Glioblastoma with FGFR3 Mutation. *OncoTargets Ther* [Internet]. 11 de julio de 2022;15:771—776. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OTT.S362185>
4. Bi Y, Zheng R, Hu J, Shi R, Shi J, Wang Y, et al. A novel FGFR1 inhibitor CYY292 suppresses tumor progression, invasion, and metastasis of glioblastoma by inhibiting the Akt/GSK3 $\beta$ /snail signaling axis. *Genes Dis* [Internet]. 1 de enero de 2024;11(1):479-94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304223000879>
5. Segura PP, Quintela NV, García MM, del Barco Berrón S, Sarrió RG, Gómez JG, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 1 de septiembre de 2023;25(9):2634-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03245-y>
6. Grupo Español de investigación en Neurooncología [Internet]. Signos y síntomas. Disponible en: <https://geino.es>
7. Sahm F, Brandner S, Bertero L, Capper D, French PJ, Figarella-Branger D, et al. Molecular diagnostic tools for the World Health Organization (WHO) 2021 classification of gliomas, glioneuronal and neuronal tumors; an EANO guideline. *Neuro-Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2023 [citado 15 de julio de 2024];25(10):1731-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad100>
8. Perez Segura P. SEOM. 2022. Tumores Cerebrales. Disponible en: <https://www.seom.org/info-sobre-el-cancer/tumores-cerebrales?start=3>
9. Cruz Hernández JJ, Rodríguez Sánchez CA, Del Barco Morillo E, Fonseca Sánchez E, Amores Martín A, Adansa Klain JCA, et al. *Oncología clínica*. 6.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2018. 304 p.
10. Li YL, Yan LJ, Chen HX, Ruan BK, Dao P, Du ZY, et al. Design, synthesis and evaluation of novel pyrimidinylaminothiophene derivatives as FGFR1 inhibitors against human glioblastoma multiforme. *Eur J Med Chem* [Internet]. 15 de noviembre de 2023;260:115764. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523423007316>
11. Tejada Solís S, Plans Ahicart G, Iglesias Lozano I, de Quintana Schmidt C, Fernández Coello A, Hostalot Panisello C, et al. Consenso sobre guías de tratamiento de los glioblastomas elaborado por el Grupo de Trabajo de Neurooncología (GTNO) de la SENEC. *Neurocirugía* [Internet]. 1 de noviembre de 2020;31(6):289-98. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130147320300828>
12. Johnson A, Severson E, Gay L, Vergilio J, Elvin J, Suh J, et al. Comprehensive Genomic Profiling of 282 Pediatric Low- and High-Grade

Gliomas Reveals Genomic Drivers, Tumor Mutational Burden, and Hypermutation Signatures. *The Oncologist* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 24 de abril de 2024];22(12):1478-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0242>

13. Reinhardt A, Stichel D, Schimpf D, Sahm F, Korshunov A, Reuss DE, et al. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol (Berl)* [Internet]. 1 de agosto de 2018;136(2):273-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1837-8>

14. Katoh M, Nakagama H. FGF Receptors: Cancer Biology and Therapeutics. *Med Res Rev* [Internet]. 1 de marzo de 2014 [citado 9 de abril de 2024];34(2):280-300. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/med.21288>

15. Gouazé-Andersson V, Delmas C, Taurand M, Martinez-Gala J, Evrard S, Mazoyer S, et al. FGFR1 Induces Glioblastoma Radioresistance through the PLC $\gamma$ /Hif1 $\alpha$  Pathway. *Cancer Res* [Internet]. 12 de mayo de 2016 [citado 5 de mayo de 2024];76(10):3036-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2058>

16. Jimenez-Pascual A, Siebzehnrubl FA. Fibroblast Growth Factor Receptor Functions in Glioblastoma. *Cells*. 2019;8(7).

17. Ader I, Delmas C, Skuli N, Bonnet J, Schaeffer P, Bono F, et al. Preclinical evidence that SSR128129E – A novel small-molecule multi-fibroblast growth factor receptor blocker – Radiosensitises human glioblastoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 5 de mayo de 2024];50(13):2351-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.012>

18. Tomé M, Tchorz J, Gassmann M, Bettler B. Constitutive activation of Notch2 signalling confers chemoresistance to neural stem cells via transactivation of fibroblast growth factor receptor-1. *Stem Cell Res* [Internet]. 1 de marzo de 2019;35:101390. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873506119300200>

19. Schäfer N, Gielen GH, Rauschenbach L, Kebir S, Till A, Reinartz R, et al. Longitudinal heterogeneity in glioblastoma: moving targets in recurrent versus primary tumors. *J Transl Med* [Internet]. 20 de marzo de 2019;17(1):96. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1846-y>

20. Manzano S, Gutierrez-Uzquiza A, Bragado P, Sequera C, Herranz Ó, Rodrigo-Faus M, et al. C3G downregulation induces the acquisition of a mesenchymal phenotype that enhances aggressiveness of glioblastoma cells. *Cell Death Dis* [Internet]. 6 de abril de 2021;12(4):348. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03631-w>

21. Zisi A, Kanellis DC, Moussaud S, Karlsson I, Carén H, Bräutigam L, et al. Small molecule-mediated disruption of ribosome biogenesis synergizes with FGFR inhibitors to suppress glioma cell growth. *Neuro-Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 5 de mayo de 2024];25(6):1058-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac286>

22. Gielen GH, Gessi M, Buttarelli FR, Baldi C, Hammes J, zur Muehlen A, et al. Genetic Analysis of Diffuse High-Grade Astrocytomas in Infancy Defines a Novel Molecular Entity. *Brain Pathol* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 24 de abril de 2024];25(4):409-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bpa.12210>

23. Gu W, Yang J, Wang Y, Xu J, Wang X, Du F, et al. Comprehensive

identification of FGFR1-4 alterations in 5 557 Chinese patients with solid tumors by next-generation sequencing. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2021;11(8):3893-906. Disponible en: [www.ajcr.us](http://www.ajcr.us)

24. Lee JY, Park J, Hong D. HSPA5 and FGFR1 genes in the mesenchymal subtype of glioblastoma can improve a treatment efficacy. *Anim Cells Syst* [Internet]. 31 de diciembre de 2024;28(1):216-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/19768354.2024.2347538>

25. Cruickshanks N, Zhang Y, Hine S, Gibert M, Yuan F, Oxford M, et al. Discovery and Therapeutic Exploitation of Mechanisms of Resistance to MET Inhibitors in Glioblastoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 de enero de 2019 [citado 5 de mayo de 2024];25(2):663-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0926>

26. Li X, Martinez-Ledesma E, Zhang C, Gao F, Zheng S, Ding J, et al. Tie2–FGFR1 Interaction Induces Adaptive PI3K Inhibitor Resistance by Upregulating Aurora A/PLK1/CDK1 Signaling in Glioblastoma. *Cancer Res* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 5 de mayo de 2024];79(19):5088-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0325>

27. Zhang P, Yue L, Leng Q, Chang C, Gan C, Ye T, et al. Targeting FGFR for cancer therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 3 de junio de 2024;17(1):39. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01558-1>

28. Picca A, Di Stefano AL, Savatovsky J, Ducray F, Chinot O, Moyal ECJ, et al. TARGET: A phase I/II open-label multicenter study to assess safety and efficacy of fexagratinib in patients with relapsed/refractory FGFR fusion-positive glioma. *Neuro-Oncol Adv* [Internet]. 1 de enero de 2024 [citado 7 de mayo de 2024];6(1):vdae068. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdae068>

29. Jiang X, Huang Y, Wang X, Liang Q, Li Y, Li F, et al. Dianhydrogalactitol, a potential multitarget agent, inhibits glioblastoma migration, invasion, and angiogenesis. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 1 de julio de 2017;91:1065-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217305759>