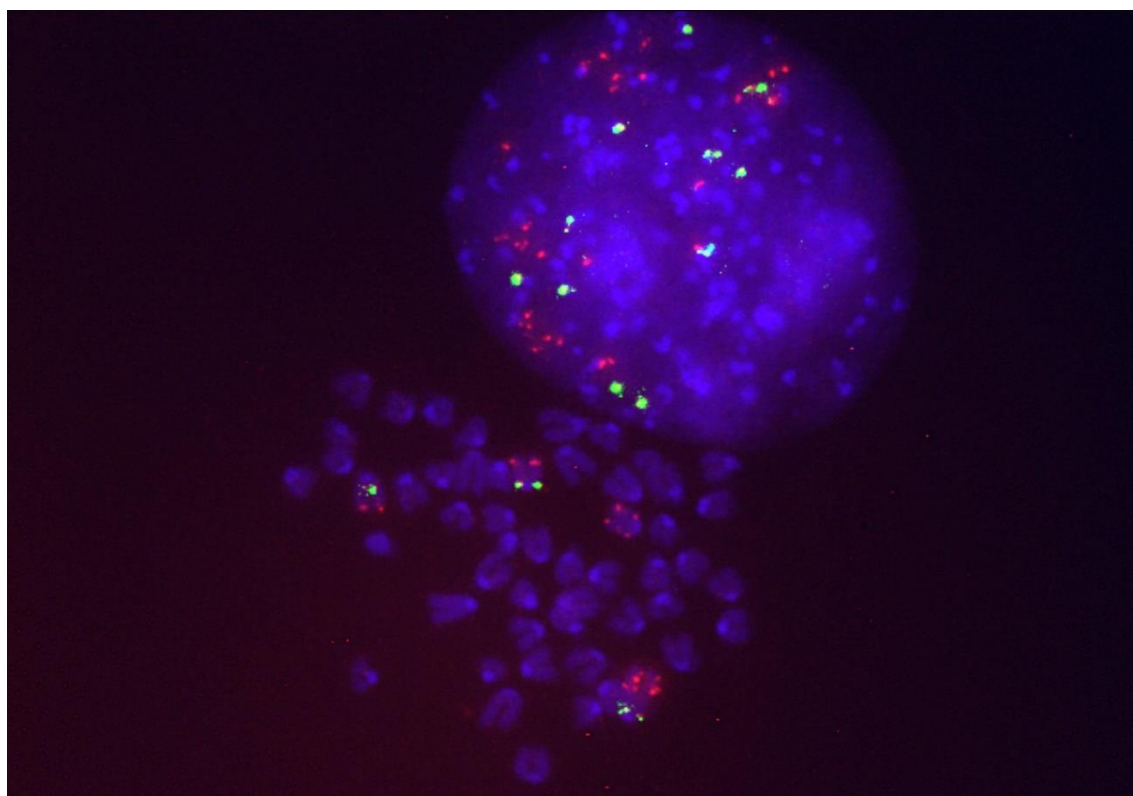


Madrid, viernes 17 de marzo de 2023

Hallan los mecanismos que provocan la resistencia al tratamiento de cáncer de pulmón con un inhibidor del gen KRAS

- El CSIC y el CNIO demuestran que las células tumorales de pulmón pueden adaptarse al tratamiento con el primer inhibidor del gen KRAS aumentando el número de copias del gen
- Un modelo de ratón con la mutación KRASG12C, la misma que los tumores humanos, permite extrapolar los resultados a pacientes



Células del cáncer de pulmón resistentes al Sotorasib que presentan varias copias del gen KRAS mutado (en rojo). / CIC

Un trabajo del [Centro de Investigación del Cáncer](#) (CICANCER-CSIC-US) y el [Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas](#) (CNIO) revela los mecanismos por los que los pacientes de cáncer de pulmón desarrollan resistencias al medicamento Sotorasib, el primer inhibidor aprobado contra el oncogén KRAS. El estudio, en el que han colaborado el grupo de **Matthias Drosten**, investigador del CICANCER, y el grupo de Oncología Experimental del CNIO que dirige **Mariano Barbacid**, demuestra además que, si se pudiera inhibir completamente el oncogén KRAS mediante fármacos más potentes o mediante degradadores, se podrían eliminar las resistencias observadas en la clínica. La investigación se publica en la revista [Journal of Clinical Investigation](#).

Según cifras recientes publicadas por la [Sociedad Española de Oncología Médica](#) (SEOM), en 2023 se diagnosticarán más de 30.000 casos nuevos del cáncer de pulmón, lo que lo convierte en el segundo tipo de cáncer más frecuente en España. Además de su alta prevalencia, su tasa de supervivencia a cinco años es una de las más bajas de todos los cánceres. Es el cáncer con mayor mortalidad, en 2021 causó más de 22.000 muertes.

Uno de los grandes avances de las últimas décadas en la investigación del cáncer ha sido el desarrollo de terapias personalizadas, que se dirigen a la biología específica de cada tipo de tumor. Su éxito se debe a que actúan sobre genes y proteínas específicas implicadas en el crecimiento y la supervivencia de las células cancerígenas. Teniendo en cuenta que una cuarta parte de los cánceres de pulmón tienen mutado el gen KRAS, las terapias personalizadas frente a este gen supondrían un gran avance en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón. De hecho, en 2021 fue aprobado en Estados Unidos el primer fármaco personalizado (Sotorasib), dirigido a la mutación de KRAS más frecuente en el cáncer de pulmón, que es consecuencia directa del tabaquismo. Específicamente, Sotorasib inhibe la isoforma mutante KRASG12C. Sin embargo, existe un problema, la mayoría de los pacientes de cáncer de pulmón desarrollan rápidamente resistencia al fármaco y el tratamiento deja de ser efectivo.

El grupo dirigido por Drosten estudia cómo surge la resistencia a Sotorasib para prevenirla desarrollando estrategias mejoradas. Para ello utiliza modelos de ratón modificados genéticamente, con mutaciones activadoras en KRAS y otros genes mutados, y desarrolla tumores agresivos similares a los humanos. “Hemos visto que una de las mejores estrategias para tratar estos tumores es inhibir a KRAS. Hemos constatado la regresión del tumor y la curación en todos los casos cuando se elimina por completo el gen KRAS mutado”, destaca el científico del CSIC.

Por otra parte, se ha demostrado que la resistencia se produce porque los tumores pueden adaptarse rápidamente a la presencia del inhibidor. Y como respuesta al tratamiento, las células tumorales de pulmón aumentan las copias del gen KRAS. Además, se ha detectado en este estudio una segunda causa que explica la resistencia al fármaco y la disminución de su actividad: se activan programas transcripcionales (que permiten la conversión del ADN en ARN) que aumentan la modificación química de los fármacos. “Estos mecanismos estudiados en el ratón también están presentes en algunos tumores humanos. Por tanto, los resultados de esta investigación pueden

ayudar a identificar nuevas formas de tratamiento adaptadas para cada paciente”, señala **Marina Salmón**, primera autora del trabajo e investigadora del CNIO.

Una puerta al diseño de nuevos tratamientos personalizados

Mediante esta investigación se abre la puerta al diseño de nuevos tratamientos personalizados basados en dos evidencias. Por una parte, se ha constatado que las células tumorales con amplificaciones génicas pierden su aptitud cuando dejan de estar expuestas al inhibidor, lo que podría ayudar a definir nuevas pautas de tratamiento. Por otro lado, se pueden dirigir otros fármacos a otras moléculas, como las proteínas NF- κ B y STAT3, también identificadas en este estudio como posibles mediadores de la resistencia en células tumorales de pulmón. En caso de que se detecte resistencia a través de NF- κ B y STAT3, es probable que los inhibidores contra estas moléculas sean eficaces para revertir la resistencia.

Al identificarse una gran variedad de mecanismos de resistencia, aquellos pacientes con cáncer de pulmón que tengan la mutación de KRAS y que no respondan a los tratamientos deberán someterse a un análisis personal para detectar qué tipo de resistencia han desarrollado las células y poder adaptar el tratamiento. Otro reto que se desprende de los resultados de esta investigación, y que ayudaría a aumentar la supervivencia en cáncer de pulmón, se basa en poder desarrollar una terapia similar a la eliminación completa del oncogén KRAS de las células cancerígenas.

En definitiva, señala Drosten, “esta investigación debería animar a otros investigadores y a la industria farmacéutica a seguir desarrollando nuevas terapias dirigidas contra KRAS”.

M. Salmón et al. **Kras oncogene ablation prevents resistance in advanced lung adenocarcinoma**. *Journal of Clinical Investigation*. DOI: [10.1172/JCI164413](https://doi.org/10.1172/JCI164413)

CIC Comunicación/CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es