

## Identificada una proteína que afecta a la eficacia de fármacos dirigidos al gen KRAS

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca-CSIC) y del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) pertenecientes al CIBER de Cáncer (CIBERONC) han demostrado que cuando los niveles de la proteína KSR son más altos en las células con el gen KRAS mutado, los inhibidores como el sotorasib, que bloquean la acción de la proteína mutada, pierden su eficacia. Este proceso puede contribuir a la resistencia de los pacientes a dicho fármaco.
- El gen KRAS aparece con gran frecuencia mutado en muchos cánceres humanos, entre ellos el de pulmón y páncreas. Identificar los mecanismos de resistencia frente a los tratamientos contra KRAS, es un conocimiento clave para facilitar el diseño de terapias dirigidas más eficaces. La investigación sugiere la idoneidad de diseñar terapias combinadas cuando los niveles de la proteína KSR son altos en las células con el gen KRAS mutado.

En el cáncer humano uno de los genes que aparece con más frecuencia mutado es KRAS. Además, este gen mutado es responsable de alguno de los cánceres con menores tasas de supervivencia, como el de pulmón o de páncreas. Aunque la investigación sobre KRAS ha sido continua durante las últimas cuatro décadas, no se ha conseguido avanzar en el diseño eficaz de fármacos dirigidos a inhibir a este gen cuando está mutado durante mucho tiempo. Por ello, sigue siendo crucial aumentar la comprensión de los mecanismos biológicos que determinan la actividad de KRAS. A pesar de estas dificultades para el desarrollar fármacos, hace unos años se logró un avance significativo, se desarrolló el primer inhibidor eficaz para una de las múltiples formas de la proteína generada por gen, en concreto la denominada KRAS<sup>G12C</sup>. Por tanto, en la actualidad se cuenta con estrategias para diseñar terapias dirigidas a KRAS gracias al inhibidor sotorasib, que actúa sobre denominada KRAS<sup>G12C</sup>. De hecho, sotorasib ha sido aprobado

en el año 2021 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y a los principios de 2022 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que son las agencias responsables la regulación de medicamentos en Estados Unidos y en la Unión Europea. A pesar de este avance, en los estudios clínicos se está constatando que los pacientes acaban desarrollando resistencia al fármaco, por lo que el tratamiento pierde su efectividad. La investigación desarrollada por Matthias Drosten, investigador principal del Centro de investigación del Cáncer -perteneciente al CIBER de Cáncer (CIBERONC-, y científico titular del CSIC, profundiza en los mecanismos moleculares que pueden explicar el desarrollo de la resistencia de los fármacos dirigidos a KRAS. En concreto, los últimos resultados obtenidos cuando desarrolló su investigación en el grupo de Oncología Experimental del CNIO han demostrado que estos inhibidores pierden eficacia cuando la célula que porta el oncogén KRAS tiene niveles elevados de la proteína KSR.

*"Dado que la proteína KSR modula la respuesta a la inhibición de KRAS en el cáncer, los niveles de expresión de la proteína KSR deben tenerse en cuenta cuando se produce la resistencia al fármaco -resalta Drosten- en tal caso, podrían considerarse otros inhibidores que actúen contra proteínas alternativas".* Además, cuando se detecten niveles elevados de KSR en pacientes portadores de KRAS mutado en enfoques de medicina personalizada, una terapia combinada específica podría ser más prometedora.

Por otra parte, el estudio demuestra que la proteína KSR posee propiedades inesperadas que afectan a la proliferación celular incontrolada. Cuando las células tumorales tienen altos niveles de expresión de esta proteína, las células tumorales dependen menos de KRAS. Los investigadores han de confirmar la sospecha de que esta proteína afecta a la eficacia de otros



Centro de Investigación del Cáncer  
IBMCC - FICUS  
(Universidad de Salamanca-CSIC)  
Campus Miguel de Unamuno  
37007 Salamanca (España)  
Tel.: 923 294720  
www.cicancer.org

inhibidores que bloquean otros oncogenes que actúan por encima de KRAS, es decir, que bloquean otros oncogenes que por sí mismos causan la activación de KRAS.

Matthias Drosten, que se ha incorporado recientemente al Centro de Investigación del Cáncer como investigador principal, desarrolló esta investigación en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, en colaboración con el grupo del Dr. Barbacid, jefe de grupo del CIBERONC

Los resultados han sido publicados en la revista Molecular Oncology:  
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.13213>