

Identificados los mecanismos que provocan la resistencia al tratamiento de cáncer de pulmón con Sotorasib, el primer inhibidor de KRAS

- Un trabajo en colaboración por los grupos de Matthias Drosten, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) y de Mariano Barbacid, jefe del grupo de Oncología Experimental del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) recientemente publicado en *Journal of Clinical Investigation* revela los mecanismos por los que los pacientes de cáncer desarrollan resistencias a Sotorasib, el primer inhibidor aprobado contra el oncogén KRAS.
- El estudio demuestra que las células tumorales de pulmón pueden adaptarse rápidamente a este fármaco aumentando el número de copias del gen *KRAS* mutado al que va dirigido el tratamiento. También se ha identificado la activación de programas transcripcionales que aumentan la modificación química del fármaco.
- Para llevar a cabo la investigación se ha creado un modelo de ratón que lleva la misma mutación que los tumores humanos, *KRAS*^{G12C} que reproduce fielmente los resultados obtenidos en la clínica lo que permite extrapolar los resultados experimentales a pacientes.
- Además, este trabajo demuestra que, si se fuera capaz de inhibir completamente el oncogén KRAS mediante fármacos más potentes o mediante degradadores, se podrían eliminar las resistencias observadas en la clínica.

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 5 años es una de las más bajas de todos los cánceres. De hecho, el cáncer de pulmón es con diferencia el cáncer más mortal, en 2021 causó más de 22.000 muertes.

Uno de los grandes avances que se ha logrado en las últimas décadas en la investigación del cáncer ha sido el desarrollo de terapias personalizadas, porque se dirigen a la biología específica de cada tipo de tumor. Su éxito se debe a que actúan



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

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 mutado supondrían un gran avance en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón. De hecho, 2021 fue un año significativo en el abordaje del cáncer de pulmón porque fue aprobado en EE.UU. 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 *KRAS*^{G12C}.

Cada año aproximadamente 3000 personas recién diagnosticadas podrían beneficiarse del Sotorasib en España. Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan rápidamente resistencia y el tratamiento deja de ser efectivo. El grupo dirigido por Matthias Drosten, investigación del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad), está estudiando cómo surge la resistencia a Sotorasib para desarrollar estrategias mejoradas para prevenirla mediante modelos de ratón modificados genéticamente. El modelo de ratón empleado tiene mutaciones activadoras en *KRAS* y otros genes mutados y desarrolla tumores agresivos similares a los humanos. "Hemos visto – destaca Matthias Drosten– que una de las mejores estrategias para tratar estos tumores es inhibir a *KRAS*, porque en un segundo modelo de ratón hemos constatado la regresión del tumor y la curación en todos los casos cuando se elimina por completo el gen *KRAS* mutado".

Por otra parte, se ha demostrado que la resistencia se produce porque los tumores pueden adaptarse rápidamente a la presencia del inhibidor. De manera que el tratamiento pierde eficacia porque las células tumorales de pulmón, como respuesta al tratamiento, 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, señala Marina Salmón,

primera autora del trabajo, 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”.

Mediante esta investigación se abre la puerta al diseño de nuevos tratamientos personalizados basados en las siguientes 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*”.

Referencia <https://doi.org/10.1172/JCI164413>

M. Salmón *et al.* (2023) *Kras* oncogene ablation prevents resistance in advanced lung adenocarcinoma. *Journal of Clinical Investigation*.