

Desarrollo y caracterización de un nuevo fármaco para tumores con mutaciones en RAS

Las alteraciones genéticas de la familia RAS se identificaron hace casi cuatro décadas como los primeros oncogenes humanos causantes de cáncer. Este descubrimiento inició conceptualmente la era de las terapias dirigidas, que se basa en el desarrollo de medicamentos selectivos diseñados para atacar específicamente las causas moleculares de la enfermedad. En el caso del RAS, este concepto aparentemente sencillo tardó cuarenta años en ponerse en práctica, lo que finalmente condujo a la aprobación clínica de la primera generación de inhibidores específicos en 2021. Este logro responde a una necesidad médica acuciante, ya que el oncogén KRAS es el responsable directo de un tercio de todos los cánceres humanos, incluidos algunos de los de peor pronóstico, como los de páncreas, colon y pulmón. Cabe destacar que estos compuestos, los inhibidores de KRASG12C (OFF), se dirigen exclusivamente al estado inactivo de KRAS G12C. Sin embargo, KRASG12C representa sólo un subconjunto de los cánceres adictos a RAS y, además, existen limitaciones en la eficacia de estos primeros inhibidores KRASG12C (OFF), ya que la práctica totalidad de los pacientes con cáncer de pulmón mutante para KRASG12C acaban progresando durante el tratamiento. En conjunto, estas observaciones ponen de relieve la continua necesidad de generar compuestos innovadores con modos de acción alternativos para proporcionar beneficios a los pacientes con cánceres adictos a RAS.

El grupo dirigido por David Santamaría en el Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca-CSIC), contribuyó a la investigación original liderada por científicos de Revolution Medicines, en colaboración con investigadores de EE.UU. y Europa, dando como resultado la caracterización preclínica de un novedoso inhibidor del estado activo de RAS (RAS(ON)). El trabajo el 8 de abril en [Nature](#), describe RMC-7977, un compuesto preclínico con un perfil inhibitor multiselectivo de RAS(ON), que fue diseñado para inhibir el espectro completo de mutaciones oncogénicas de RAS, incluyendo mutaciones del codón 12 de RAS (RAS G12X) así como las formas de RAS no mutadas. El RMC-7977 se une a la chaperona intracelular ciclofilina A (CYPA) para formar un complejo binario que se une de forma reversible y con alta afinidad a las proteínas RAS que se encuentran en estado activo, (es decir unido a GTP, el denominado estado "ON"). En estudios preclínicos, RMC-7977 demostró una actividad antitumoral duradera a dosis



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(University of Salamanca-CSIC)
Miguel de Unamuno Campus
37007 Salamanca (Spain)
Tel.: (+34) 923 294720
www.cicancer.org

bien toleradas en una serie de modelos de cáncer de pulmón, páncreas y colorrectal con mutación de RAS. Es importante destacar que el estudio preclínico demostró que los inhibidores multiselectivos de RAS(ON), como RMC-7977, tienen el potencial de superar algunos de los mecanismos de resistencia que han demostrado limitar la eficacia clínica y la durabilidad de los actuales inhibidores selectivos KRAS(OFF) G12C, incluidos los mecanismos de señalización adaptativa mediados por la activación de RAS de tipo salvaje.

En un lenguaje más sencillo, el oncogén RAS tiene un ciclo vital en cáncer en el que transita constantemente entre un estado activo (ON) e inactivo (OFF). Por su estructura química, los inhibidores actualmente empleados en la clínica (RAS-OFF) reconocen la forma inactiva, bloqueándola en ese estado. Aunque inicialmente resulta una estrategia válida, los tumores acaban implementando mecanismos que aumentan la cantidad de RAS activo, siendo insensible a los inhibidores OFF y reactivando el crecimiento tumoral. El nuevo compuesto descrito en este trabajo reconoce e inactiva la forma activa RAS-ON. Además, y ésta es la novedad de este medicamento, se une e inactiva igualmente las formas RAS no mutadas del tumor. Esto es importante ya que, aunque los mecanismos moleculares no se han aclarado completamente, se sabe que en determinadas circunstancias las formas RAS no mutadas contribuyen a aumentar la actividad RAS global y, por tanto, a la baja eficacia de los inhibidores RAS-OFF. El nuevo compuesto, al atacar estas dos vías paralelas disminuye las opciones del tumor para escapar a las terapias actuales basadas en inhibidores RAS-OFF.

La novedad y el interés de este estudio, como indica David Santamaría, es el perfil de inhibidores (inhibidores multiselectivos de RAS(ON)) que se dirigen a un amplio panel de mutaciones oncogénicas, así como a las proteínas RAS no mutadas, y la demostración de que en modelos preclínicos estos inhibidores muestran una profunda actividad antitumoral y son bien tolerados. El agente en investigación RMC-6236 es un compuesto multiselectivo RAS(ON), actualmente en fase de evaluación clínica (NCT05379985), patrocinado por Revolution Medicines, que utilizado individualmente o en posibles combinaciones racionales de fármacos podría dar lugar a mejores respuestas antitumorales y a una mayor supervivencia de los pacientes.

El trabajo desarrollado por el grupo del Dr. Santamaría ha contado con la financiación de la Asociación Española Contra el Cáncer mediante el Programa Excelencia AECC: STOP RAS CANCERS (ref. EPAEC222641CICS).