

## Un nuevo enfoque terapéutico para el cáncer de pulmón con mutaciones en KRAS

Matthias Drosten, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca-FICUS) está desarrollando una innovadora estrategia terapéutica para el tratamiento del cáncer de pulmón con mutaciones en el gen KRAS, uno de los tipos de cáncer con peor pronóstico.

El proyecto, - financiado la Asociación Española Contra el Cáncer - propone la inhibición de las proteínas ETV<sub>4</sub> y ETV<sub>5</sub>, miembros de la familia PEA<sub>3</sub>, como complemento a los inhibidores de KRAS. El objetivo es superar la resistencia que limita la eficacia de los tratamientos actuales y mejorar la supervivencia de los pacientes.

### Contexto y necesidad clínica

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer, con cerca de dos millones de muertes anuales en todo el mundo. Las mutaciones en el gen KRAS, presentes en aproximadamente el 25% de los adenocarcinomas pulmonares, han sido históricamente consideradas no susceptibles de tratamiento. Aunque en los últimos años se han aprobado los primeros inhibidores directos de KRAS, como sotorasib y adagrasib, menos del 50% de los pacientes responden a estos fármacos y la mayoría desarrolla resistencia en pocos meses, sin mejoras significativas en la supervivencia global respecto a la quimioterapia convencional.

La principal causa de la baja eficacia en la clínica es la resistencia a estos fármacos, que puede surgir en un tiempo corto tras su administración al paciente. La mayoría de los mecanismos de resistencia identificados hasta hoy concuerdan en la reactivación de la vía de señalización MAPK, fundamental para el crecimiento tumoral. Sin embargo, los intentos de inhibir directamente componentes de esta vía (RAF, MEK, ERK) han fracasado en la clínica debido a su elevada toxicidad en pacientes.

### Una nueva diana: las proteínas ETV<sub>4</sub> y ETV<sub>5</sub>

El equipo investigador ha identificado a las proteínas ETV<sub>4</sub> y ETV<sub>5</sub>, reguladas por la vía MAPK y sobreexpresadas en el cáncer de pulmón, como factores clave en la progresión tumoral y la aparición de resistencia a los tratamientos. Estudios preclínicos demuestran que la inhibición simultánea de ETV<sub>4</sub> y ETV<sub>5</sub> reduce la proliferación de células tumorales y restaura la sensibilidad a los inhibidores de KRAS, incluso en modelos resistentes.

A diferencia de la inhibición directa de la vía MAPK, la inhibición de ETV<sub>4</sub>/ETV<sub>5</sub> se prevé mucho menos tóxica, ya que estas proteínas están principalmente asociadas a procesos de desarrollo embrionario y fertilidad, y su papel en adultos es limitado.

## **Objetivos del proyecto “Desarrollo de un enfoque terapéutico para el cáncer de pulmón con mutaciones en el gen KRAS mediante la inhibición de las proteínas PEA3”**

El proyecto, “Desarrollo de un enfoque terapéutico para el cáncer de pulmón con mutaciones en el gen KRAS mediante la inhibición de las proteínas PEA3”, financiado por la Fundación Científica de la AECC se estructura en cuatro grandes objetivos:

1) Desentrañar el mecanismo de acción de ETV4 y ETV5 como factores de transcripción oncogénicos mediante técnicas de secuenciación genómica y proteómica. 2) Identificar y validar un biomarcador de activación de la vía MAPK, que permita una mejor estratificación de los pacientes y una detección rápida de la resistencia. 3) Evaluar el valor terapéutico de la inhibición de ETV4/ETV5 en modelos experimentales avanzados, incluyendo ratones modificados genéticamente y xenoinjertos derivados de pacientes. 4) Desarrollar una estrategia farmacológica para inhibir específicamente ETV4 y ETV5.

El proyecto empleará tecnologías de vanguardia como RNA-seq, CHIP-seq, ATAC-seq y cribados de compuestos químicos para identificar fármacos candidatos. Además, se prevé la validación de biomarcadores en muestras clínicas y modelos animales, así como el desarrollo de patentes tanto para el biomarcador como para los compuestos identificados, en colaboración con la Oficina de Transferencia de Tecnología del CSIC.

### **Impacto clínico y social**

La implementación de esta estrategia podría revolucionar el tratamiento del cáncer de pulmón con mutaciones en KRAS, ofreciendo una alternativa eficaz y menos tóxica para los pacientes que desarrollan resistencia a los tratamientos actuales. Además, la identificación de un biomarcador universal para la reactivación de la vía MAPK facilitaría la toma de decisiones terapéuticas y optimizaría los recursos sanitarios, con un impacto potencial en la supervivencia y calidad de vida de miles de pacientes cada año.

“Nuestro enfoque innovador tiene el potencial de cambiar el paradigma terapéutico en el cáncer de pulmón con mutaciones en KRAS, superando la principal barrera actual: la resistencia a los tratamientos”, afirma el Dr. Drosten.

### **Innovación y futuro**

El desarrollo de terapias combinadas dirigidas tanto a KRAS como a ETV4/ETV5 representa un avance disruptivo en oncología, con posibilidades de aplicación en otros tumores impulsados por la vía MAPK. Los resultados de este proyecto no solo podrían mejorar de forma significativa la supervivencia de los pacientes, sino también abrir nuevas líneas de investigación y colaboración en el campo del cáncer.