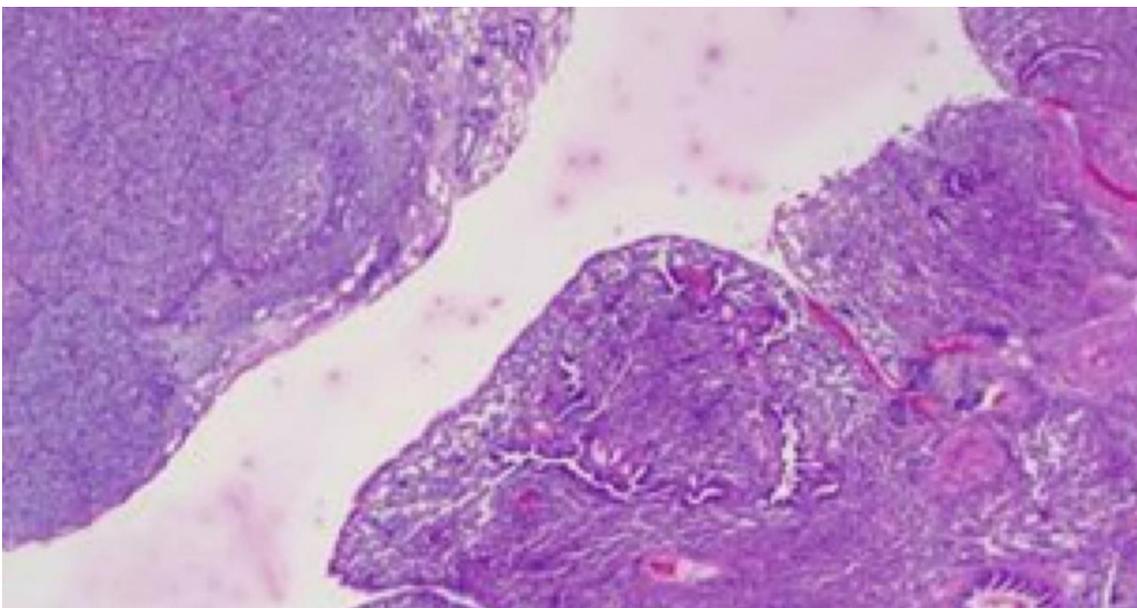




Salamanca, miércoles 23 de octubre de 2024

Demuestran la eficacia de un nuevo medicamento en una variación resistente de cáncer de pulmón

- Investigadores del CSIC han liderado dos estudios que presentan nuevos abordajes farmacológicos en dos mutaciones de adenocarcinoma pulmonar resistentes a terapias dirigidas
- En uno de los estudios, el equipo científico ha descubierto un mecanismo adaptativo que podría ser la base molecular de una parte considerable de los tumores resistentes sin causa identificada hasta la fecha



Tinción de un adenocarcinoma de pulmón KRAS mutado./ CIC-CSIC-USAL

Investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), organismo dependiente del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, han demostrado la eficacia de un nuevo medicamento en un contexto de adenocarcinoma pulmonar resistente a un tratamiento previo. Dos estudios, publicados en [Nature Communications](#) y [Cell Reports Medicine](#), han revelado mecanismos celulares de KRAS G12C y BRAF V600E, dos variaciones de adenocarcinoma.

El equipo científico, liderado por el investigador del CSIC en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC-USAL) **David Santamaría**, ha comprobado la eficacia de una terapia dirigida en proceso de evaluación clínica sobre KRAS G12C, la mutación oncogénica causante de una cuarta parte de todos los casos de adenocarcinoma de pulmón. Además, ha abierto una vía terapéutica para evitar la resistencia de tumores BRAF V600E que, por tratarse de una mutación menos común, ha sido menos estudiada.

En las últimas décadas, gracias a un mayor conocimiento genómico y molecular del cáncer, se han diseñado nuevas terapias dirigidas, que se adaptan a las características concretas del tumor de cada paciente de una manera más eficaz y con menos exposición a efectos tóxicos secundarios. Sin embargo, a pesar de que estas terapias, también conocidas como medicina de precisión, han demostrado su potencial, algunos tumores acaban desarrollando insensibilidad al tratamiento. Es por ello que los equipos científicos han centrado sus esfuerzos en entender los mecanismos celulares causantes de esta resistencia terapéutica y en rastrear nuevas posibilidades farmacológicas.

Nuevos abordajes farmacológicos en cáncer de pulmón

Los primeros medicamentos específicos contra la mutación KRAS G12C se aprobaron en 2021 para su uso clínico y, desde entonces, diversos estudios han descrito alteraciones tumorales que podrían explicar la resistencia a los mismos en un 50% de los pacientes. El equipo de David Santamaría accedió a muestras tumorales tanto previas al tratamiento, como durante el progreso de la enfermedad para compararlas.

Los investigadores identificaron mecanismos de adaptación que permiten la reactivación de KRAS G12C y lo convierten en resistente a la terapia. “Por un lado, hemos encontrado evidencias que indican que estos mecanismos adaptativos son relativamente frecuentes y podrían ser la base molecular de una parte considerable de los tumores resistentes sin causa identificada hasta la fecha. Por otro, hemos demostrado en el mismo estudio que un nuevo medicamento dirigido contra KRASG12C, actualmente en proceso temprano de evaluación clínica, es efectivo y suprime la progresión tumoral causada por estos trastornos adaptativos que generan resistencia”, explica Santamaría.

En un estudio paralelo, el equipo científico ha investigado también los mecanismos que inducen a la resistencia a fármacos dirigidos contra BRAF V600E, una mutación genética causante del 4% de los adenocarcinomas pulmonares y cuyos mecanismos de resistencia a la medicación han sido mucho menos estudiados.

“Hemos identificado que, en las etapas iniciales de resistencia al tratamiento, los tumores BRAF V600E sufren un elevado estrés oxidativo que impide la progresión del tumor, pero la actividad de una enzima alivia esta oxidación, lo que permite la supervivencia tumoral y el desarrollo eventual de resistencia farmacológica”, expone Santamaría. “Empleando modelos animales, hemos probado que fármacos inhibidores de esta enzima elevan el estrés oxidativo hasta umbrales letales que impiden la progresión tumoral y que retardan, en gran medida, la evolución de los tumores resistentes”, añade.

La dificultad en la resistencia a medicación de ambas mutaciones, indica el investigador, radica en determinar el momento preciso e idóneo en el que los pacientes obtendrían un mayor beneficio al implementar un cambio de tratamiento. Estudios actualmente en curso están centrados en encontrar biomarcadores que puedan guiar en un futuro a los oncólogos clínicos.

Ambos estudios han contado con financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación y de la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer.

Nokin MJ, et al. **RAS-ON inhibition overcomes clinical resistance to KRAS G12C-OFF covalent blockade.** *Nature Communications*. DOI: [10.1038/s41467-024-51828-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51828-2).

Nokin MJ, et.al. **In vivo vulnerabilities to GPX4 and HDAC inhibitors in drug-persistent versus drug-resistant BRAFV600E lung adenocarcinoma.** *Cell Reports Medicine*. DOI: [10.1016/j.xcrm.2024.101663](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101663).

CIC Comunicación-CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es