

Nota de Prensa

Estudio premiado en el Congreso Europeo de Cáncer de Pulmón en París

Investigadores de la Fundación IOR demuestran que combinar cetuximab con fármacos orales mejora la respuesta del cáncer de pulmón con KRAS mutado

- *El nuevo estudio de la Fundación IOR constata en líneas celulares que la combinación de las terapias cetuximab y sotorasib o fulzerasib potencia la respuesta de las células cancerosas y frena la aparición de resistencias*
- *Refuerza la idea de que dar combinaciones terapéuticas, en lugar de una sola pastilla, podría mejorar la eficacia del tratamiento en el cáncer de pulmón con la mutación KRASG12C y las opciones para los pacientes*
- *Identifica el fumarato como un nuevo biomarcador pronóstico de la agresividad de estos tumores, cuyos niveles podrían medirse antes y después del tratamiento en la sangre de los pacientes*
- *El estudio ha recibido el premio a mejor póster en la categoría de biología y patología tumoral en el Congreso Europeo de Cáncer de Pulmón 2025 en París y tendrá continuidad en modelos murinos y muestras de pacientes*

Barcelona, 10 abril de 2025- Un estudio de la Fundación IOR ha constatado que la combinación de las terapias cetuximab, un anticuerpo monoclonal, y sotorasib o fulzerasib, dos fármacos orales, potencia la respuesta terapéutica de las células de cáncer de pulmón con la mutación KRASG12C, frente a la administración de solo sotorasib o solo fulzerasib. El uso combinado de estos tratamientos frena la aparición rápida de resistencias de las células tumorales frente a estos fármacos orales. Además, se ha identificado un indicador de la aparición de estas resistencias, el fumarato, que podría servir como biomarcador pronóstico de la agresividad de estos tumores.

Este trabajo, titulado "*Cetuximab potencia la citotoxicidad de fulzerasib y sotorasib en cáncer de pulmón con mutación de KRAS*" (*Cetuximab enhances cytotoxicity of fulzerasib and sotorasib in KRAS-mutant lung cancer*), cuyo primer firmante es el bioquímico e investigador Daniel Olmo, ha sido galardonado con el premio al mejor póster (*Best Poster Award*) en la categoría de **biología y patología tumoral** (*Tumour biology and pathology*) durante el **Congreso Europeo de Cáncer de Pulmón 2025** (*European Lung Cancer Congress 2025*), recién celebrado en París, del 26 al 29 de marzo de 2025.

En la investigación han participado el **Dr. Rafael Rosell, presidente de la Fundación IOR** y uno de los mayores expertos del mundo en cáncer de pulmón,

referente internacional en KRAS; los investigadores Mengxin Zhou, Jordi Codony-Servat y Jéssica González, de la **Fundación IOR**; Miguel Ángel Molina y Ana Giménez, de **Pangaea Lab**; y otros profesionales de **Pangaea Oncology**, ubicados en el **Hospital Universitari Dexeus**, de Barcelona.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) supone el 80-85% de todos los casos de cáncer pulmonar. El 30% de estos tumores de pulmón tienen el gen KRAS mutado y la mutación más común hallada en este gen es la G12C, llamada así porque ocurre por un cambio del aminoácido glicina (G), en la posición 12, por la cisteína (C).

El **tratamiento estándar actual** de este tipo de tumores consiste en administrar quimioterapia e inmunoterapia en primera línea y, cuando este tratamiento falla y la enfermedad empieza a progresar, en administrar un fármaco oral como **sotorasib o adagasib, dos inhibidores de la actividad tumoral aprobados para pacientes con la mutación KRASG12C**, en régimen de **monoterapia en segunda línea**. Inicialmente, las células cancerosas responden a estos tratamientos, pero **a las 48-72 horas, se ha visto en el laboratorio que las células dan señales de una resistencia adaptativa rápida**. Debido a ello, la respuesta a estos tratamientos empeora.

Conclusiones del estudio

El estudio *"Cetuximab potencia la citotoxicidad de fulzerasib y sotorasib en cáncer de pulmón con mutación de KRAS"* ha comprobado en líneas celulares adquiridas de American Type Culture Collection (ATCC), la respuesta a diferentes combinaciones terapéuticas.

Previamente, el ensayo clínico KROCUS mostró una tasa de respuesta del 80% al administrar la combinación de cetuximab (inhibidor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR) y fulzerasib (otro inhibidor de KRASG12C de administración oral, aún no aprobado) en células de cáncer de colon, donde la mutación KRASG12C también está presente en algunos casos.

Con este antecedente, los investigadores han testeado en cultivos celulares estandarizados de cáncer de pulmón las combinaciones de **fulzerasib y cetuximab** y de **cetuximab y sotorasib** y han observado la respuesta a ambas combinaciones a las 72 horas. Según concluyen, cetuximab potencia el efecto inhibidor de ambos fármacos y, además, retrasa la aparición de resistencias.

*"Vemos que la combinación tiene un **efecto positivo dual** tanto en la inhibición del crecimiento de las células del cáncer de pulmón como en el retraso en la aparición de resistencias. Estos resultados, junto al ensayo clínico KROCUS, abren la puerta a fortalecer los tratamientos ya existentes", destaca Olmo.*

"Los resultados refuerzan absolutamente la idea de abandonar el 'standalone' o uso de un único fármaco oral para tratar el cáncer de pulmón con la mutación

KRASG12C, como hemos venido haciendo hasta ahora, **a favor del uso combinado de dos terapias**, pues hemos visto que así se potencia la acción de los fármacos orales y podríamos mejorar los resultados clínicos terapéuticos de los pacientes, si bien aún debemos comprender mejor el mecanismo por el que cetuximab potencia la acción de los inhibidores de KRASG12C", explica el Dr. Rosell, quien hace unos meses ya apuntaba hacia este enfoque.

El estudio se ha efectuado en líneas celulares, pero sus resultados invitan a **continuar con esta línea de investigación en modelos murinos y en muestras celulares** que se podrían obtener, mediante biopsia líquida, **de pacientes reales** con cáncer de pulmón y la mutación KRASG12C, informa el Dr. Rosell.

El fumarato, un posible nuevo biomarcador

Otro importante hallazgo, fruto del estudio, es la identificación del fumarato como posible biomarcador para el pronóstico del cáncer de pulmón con la mutación KRASG12C, si bien los resultados son preliminares.

"Para recrear el comportamiento de diferentes tumores hemos trabajado con líneas sensibles y otras resistentes a los fármacos. La enzima argininosuccinato sintetasa 1 (ASS1) produce el aminoácido fumarato. Y hemos visto que las líneas resistentes (de peor pronóstico) aumentan los niveles de la ASS1 cuando son tratadas con inhibidores de KRASG12C. Por tanto, en resultados preliminares hemos podido correlacionar que las líneas celulares más agresivas (resistentes) los niveles de la ASS1 se sobreexpresan más, aumentan más, y proporcionalmente también lo hacen los niveles de fumarato", detalla Olmo.

"Para la comunidad médica, es importante conocer que, además de la existencia de la mutación G12C en el gen KRAS, se producen cambios metabólicos importantes dentro de la célula cancerosa de pulmón de los que hemos tomado puntos de referencia. Uno de ellos es el fumarato, que tiene un comportamiento diferente sobre la agresividad de la línea celular del cáncer de pulmón, que nos da una guía inicial de su agresividad, como hemos observado en tejidos, en las células, y que podríamos correlacionar con los pacientes", explica el Dr. Rosell.

"Podríamos medir los niveles de fumarato antes del tratamiento y comprobar si aumentan después del tratamiento, indicando una respuesta dinámica al tratamiento", detalla el Dr. Rosell.

Otras aportaciones al congreso europeo

En este mismo congreso, la **Dra. Mengxin Zhou**, miembro del equipo del laboratorio del Dr. Rosell, presentó otro póster titulado "Dirigiéndose a AURKA, al factor nuclear relacionado con eritroide 2 (Nrf2) y a la fosfoserina aminotransferasa 1 (PSAT1) en el adenocarcinoma de pulmón con mutación KRAS G12" (*Targeting AURKA, nuclear factor erythroid-2-related factor (Nrf2), and*

phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1) in KRAS G12-mutant lung adenocarcinoma).

Acerca de la Fundación IOR

La Fundación IOR es una entidad sin ánimo de lucro dedicada a promover la investigación oncológica desde sus fases más tempranas. Presidida por el Dr. Rafael Rosell, la Fundación canaliza recursos aportados por donantes filantrópicos comprometidos con el avance de la ciencia para impulsar proyectos interrelacionados de investigación básica y preclínica que buscan mejorar la comprensión del cáncer y sentar las bases para nuevos enfoques terapéuticos.

Para más información y entrevistas:

Patricia Morén

Tel: 669931091

patrimoren.profesional@gmail.com