

Nota de Prensa

Avances en la Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón en Barcelona

La Fundación IOR presenta estrategias innovadoras frente al cáncer de pulmón con KRAS mutado como combinaciones de fármacos e inhibidores pan-RAS

- *Cuatro estudios de la Fundación IOR muestran in vivo e in vitro nuevas terapias combinadas que actúan sinérgicamente, aumentando la actividad antitumoral en células de cáncer de pulmón con el gen KRAS mutado*
- *El cáncer de pulmón de células no pequeñas supone más del 90% de los tumores de pulmón, es altamente mortal y en el 30% de los casos posee mutaciones en el gen KRAS, de las cuales la más frecuente es la G12C*
- *Las terapias dirigidas contra esta mutación tienen una eficacia limitada, presentan resistencia a estos tratamientos, que dejan de funcionar*
- *Los investigadores han visto que al pretratar con omeprazol y combinarlo con más fármacos se potencia el efecto anticancerígeno de las terapias que inhiben KRAS, pan-RAS y otras y se revierte la resistencia*

Barcelona, 4/8 de septiembre de 2025- Investigadores de la Fundación IOR presentan en la Conferencia Mundial de Cáncer de Pulmón en Barcelona cuatro estudios centrados en nuevas combinaciones terapéuticas y fármacos innovadores, como los inhibidores de pan-RAS, para atacar con mayor eficacia el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutaciones en el gen KRAS. Las terapias combinadas que han testado *in vitro* e *in vivo* actúan de forma sinérgica y muestran una mayor actividad antitumoral en las células tumorales de pulmón, según concluyen los autores de los trabajos.

La Conferencia Mundial sobre Cáncer de Pulmón (WCLC, por sus siglas en inglés), organizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IALSC) tendrá lugar en La Fira de Barcelona del 6 al 9 de septiembre, anticipándose así a la Semana Europea del Cáncer de Pulmón, del 10 al 17 de septiembre. Este foro científico, centrado en el cáncer de pulmón, está considerado de referencia y el más influyente en el mundo en esta patología.

La Fundación IOR (FIOR) se centra en la investigación preclínica en cáncer, está presidida por el Dr. Rafael Rosell, referente internacional en KRAS en cáncer de pulmón, y cuenta con el bioquímico Jordi Codony como director técnico del

Laboratorio de la FIOR. Ambos son coautores de todos los trabajos que la FIOR presenta en esta nueva edición de la WCLC, tres de ellos en formato póster y uno en e-póster.

El cáncer de pulmón no microcítico o CPCNP supone el 90% del cáncer pulmonar y es altamente mortal. En el 30% de estos tumores hay mutaciones en el gen KRAS, de las cuales la más frecuente es la G12C. En los últimos años se ha visto que **las terapias dirigidas contra esta diana terapéutica, como sotorasib o adagrasib, administradas en monoterapia -una sola pastilla- tienen una eficacia de corta duración en pacientes con CPCNP metastásico.** En particular, en el laboratorio se ha comprobado que las células cancerosas de pulmón presentan resistencia adaptativa, lo que significa que se vuelven resistentes al tratamiento y este deja de funcionar eficazmente para destruirlas, por lo que se requieren nuevas estrategias para eliminarlas.

Al respecto, el **Dr. Rosell, presidente de la FIOR**, presenta la **ponencia “Combinar los ICIs con agentes dirigidos molecularmente es el camino a seguir”**, donde expone que se está investigando activamente el uso de **terapias combinadas con inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs por sus siglas en inglés)**, un tipo de inmunoterapia que ayuda al sistema inmune a reconocer y atacar las células cancerosas. Estas combinaciones incluyen fármacos ya aprobados que bloquean proteínas clave que ayudan a los tumores a crecer. En tumores de pulmón con la mutación **KRAS G12C**, la respuesta a los inhibidores de KRAS G12C junto con un ICI, como la inmunoterapia dirigida contra la proteína **PD-L1**, depende de la presencia de otras mutaciones, como **TP53** o **STK11**, y los resultados son mejores cuando el tumor tiene una mutación en **TP53**, según estudios de la Red Nacional Alemana y el ensayo internacional **KRYSTAL-7**. Además, investigaciones de la FIOR muestran que estos inhibidores producen el **oncometabolito fumarato** y su regulador **ASS1** en modelos celulares agresivos, aportando nuevas pistas sobre la biología de los tumores (estudio de Daniel Olmo et. al. en el próximo apartado).

*“Cuando se administra un tratamiento antitumoral frente a un gen como KRAS, las células de cáncer de pulmón de los pacientes se defienden y activan otras vías de genes. Por eso, **necesitamos descubrir nuevas combinaciones de fármacos y nuevos tipos de fármacos** contra estas otras vías de señalización que se activan. Con estas combinaciones buscamos causar el mayor daño celular posible para destruir las células cancerosas”, explica Jordi Codony, bioquímico director técnico del Laboratorio FIOR y coautor de los estudios.*

Estudios con omeprazol y cetuximab

Los cuatro estudios presentados por la FIOR han testado *in vitro* y en experimentos *in vivo* distintas combinaciones de fármacos en líneas celulares de pulmón. Tres de los estudios tienen un nexo común, pues en los tres se ha administrado un pretratamiento con omeprazol, un conocido inhibidor de la bomba de protones, que se utiliza para tratar enfermedades relacionadas con la hipersecreción gástrica, porque tiene propiedades antitumorales, según ha observado el grupo del Dr. Rosell. *“Actualmente, sabemos que, cuando el omeprazol se administra de forma concomitante con otros fármacos antitumorales, este fármaco puede interaccionar con algunos antitumorales y que estos no funcionen al 100%. Para evitar esta interacción, hemos optado por aplicar el omeprazol antes de los tratamientos antitumorales”*, expone **Codony**.

En los estudios se han utilizado distintas técnicas y metodologías de laboratorio. Por un lado, los científicos han observado en experimentos de laboratorio *in vitro* que las células de cáncer de pulmón tratadas con los fármacos antitumorales testados mueren más que las no tratadas al cabo de 72 horas; que, al adicionar otro fármaco, aún mueren más; y que, a medida que aumenta la dosis de cada fármaco, la mortalidad celular es mayor. En usando modelos informáticos, han comprobado que esta mayor mortalidad celular se produce por un efecto sinérgico entre los compuestos usados en la combinación, aunque aún debe estudiarse con mayor profundidad. Y, por otra parte, han descrito cómo estas combinaciones de fármacos cambian la expresión o activación de distintos genes y proteínas produciendo un efecto antitumoral.

Uno de los estudios, con **Mengxin Zhou** como primera firmante, ha testado el **pretratamiento de omeprazol combinado con fulzerasib**, un inhibidor selectivo de KRAS G12C, aprobado en China en 2024 para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Esta combinación ha logrado efectos sinérgicos antitumorales, a través de la supresión de distintas proteínas y al inhibir vías de señalización del cáncer.

Otro estudio ha combinado el **pretratamiento de omeprazol con sotorasib** -un inhibidor selectivo del gen KRAS en uso en España- o **selinexor** -un inhibidor de XPO1 (la proteína exportina 1) y ha constatado un aumento de la capacidad antitumoral de ambos fármacos en líneas celulares, incluidas en las resistentes a sotorasib. Asimismo, la triple combinación de sotorasib, selinexor y omeprazol ha sido especialmente efectiva. *“El pretratamiento con omeprazol aumenta la sensibilidad de las células tumorales a los tratamientos (sotorasib y selinexor) y no solo eso, sino que es capaz de revertir las resistencias en las células resistentes a*

ambos tratamientos", explica **Jessica González**, bioquímica y primera firmante de este estudio.

Y el tercer trabajo ha combinado el **pretratamiento de omeprazol con tepotinib** (un inhibidor de c-Met) aprobado en España, o **RMC-6236** (un inhibidor de pan-RAS) en investigación, solos y en combinación. Como conclusión, señala que combinar omeprazol con RMC-6236 mejora los resultados en líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas con y sin la mutación KRAS G12C. Asimismo, *"al usar RMC-6236 solo podemos ver qué mecanismos moleculares usan las líneas celulares de cáncer para "defenderse". Como este fármaco es nuevo, descubrir estos mecanismos nos permite diseñar combinaciones nuevas, usando otros fármacos que puedan mejorar aún más los resultados que se obtienen con este fármaco innovador"*, **Kevin València-Clua**, biólogo y primer firmante del estudio.

"En definitiva, en este estudio hemos testado un fármaco novedoso y, por tanto, con pocos resultados preliminares, un inhibidor de pan-RAS, de manera que un mismo fármaco actúa contra diferentes mutaciones de RAS. Con un pretratamiento con omeprazol hemos visto que los resultados son un poco mejores y nos ha dado pistas de con qué fármacos podemos combinarlo", precisa **València-Clua**. *"Los inhibidores de pan-RAS, actualmente en investigación, se dirigen a inhibir varias mutaciones de RAS no una mutación concreta"*, añade **Codony**.

En cambio, el cuarto trabajo, con el bioquímico **Daniel Olmo** como primer firmante, ha analizado el papel de cetuximab -un anticuerpo monoclonal en uso- con fulzerasib -pendiente de aprobación en España o sotorasib -aprobado- y ha observado que esta combinación inhibe la viabilidad de las células tumorales de cáncer de pulmón. Cetuximab potencia el efecto antitumoral de ambos fármacos, según se había visto en otro estudio previo premiado en la anterior conferencia WCLC. Ahora, se ha comprobado que tanto fulzerasib como sotorasib aumentan los niveles de fumarato, un aminoácido producido por la enzima argininosuccinato sintetasa 1 (ASS1). Y también se ha demostrado que los niveles bajos de ASS1 en las células son indicadores de mal pronóstico, pero que aumentan tras el tratamiento con sotorasib. *"Futuros estudios podrían clarificar la relevancia de ASS1 y el fumarato como biomarcadores y objetivos terapéuticos"*, concluyen los coautores del estudio.

El futuro de la investigación

Los investigadores afirman que, tras el resultado favorable de estos trabajos efectuados *in vitro*, con cultivos y de células de pacientes inmortalizadas, proseguirán con esta línea de investigación en modelos murinos y con embriones de gallina (CAM). *"El objetivo de nuestras investigaciones es conseguir*

una medicina lo más personalizada posible y lo menos yatrogénica posible para lograr los mejores resultados en pacientes oncológicos”, afirma Codony.

En este sentido, los investigadores han señalado que también es muy importante identificar buenos biomarcadores para ver qué tratamiento puede funcionar mejor en cada paciente y poder ofrecérselo.

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. 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.

<https://fundacionior.org/>

Para más información y entrevistas:

Patricia Morén

Tel: 669931091

patrimoren.profesional@gmail.com