



# RESULTATS

25è RETORN SOCIAL DE LA RECERCA  
CÀNCER

## SUPERAR LA RESISTÈNCIA A LES IMMUNOTERÀPIES A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓ DE MYC EN CÀNCER DE PULMÓ MUTAT EN KRAS AMB PERFILS MUTACIONALS DIVERSOS

### **Dra. Laura Soucek**

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

### **Dr. Silvestre Vicent Cambra**

CIMA Universitat de Navarra - FIMA Fundació per a la Investigació Mèdica Aplicada Navarra

---

### **Quin era l'objectiu del projecte?**

Determinar l'efecte terapèutic de la inhibició de l'oncogen MYC en càncer de pulmó amb mutacions en l'oncogen KRAS i en diferents gens supressors de tumors. Conjuntament es volia determinar el paper que juga MYC en la interacció del sistema immunitari en cada un d'aquests subtipus tumorals. A més, també tenia com a objectiu avaluar la possible sinergia entre la inhibició d'MYC i els inhibidors de punts de control immunitari (ICIs).

### **Què ha descobert?**

Hem pogut demostrar que la presència de mutacions en diferents gens supressors tumorals en tumors de pulmó on la mutació principal és l'oncogen KRAS fa augmentar l'expressió d'altres gens que faciliten el fenotip oncogènic originat per pèrdua d'aquests gens supressors tumorals, mentre que els gens reprimits englobarien gens que prevenen el fenotip prooncogènic. Aquests resultats van en la línia que mutacions addicionals en els gens supressors de tumors donen lloc a tumors més agressius. A més, aquests tumors amb diferents perfils mutacionals presenten una composició

diferent en les cèl·lules del sistema immunitari presents en el microambient tumoral i que les cèl·lules es tornen més immunosupressores a mesura que evoluciona el tumor, fet que pot explicar la diferent resposta que presenten els pacients a les immunoteràpies.

De forma important, hem demostrat que la inhibició de MYC, mitjançant la miniproteïna Omomyc, és una teràpia efectiva contra els tumors de pulmó mutats en KRAS encara que presentin diferents mutacions en gens supressors tumorals. En tots els diferents perfils mutacionals, la inhibició de MYC reprimeix gens prooncogènics i responsables de la evasió del sistema immunitari, fet que afavoreix un fenotip antiproliferatiu i que el tumor pugui ser detectat per les cèl·lules del sistema immune. Per altra banda, el tractament indueix la sobreexpressió de gens amb un efecte antitumoral, incloent-hi gens que activen la resposta immunitària. Els perfils mutacionals que han presentat una millor resposta a la teràpia contra MYC, han estat els mutats en KRAS i P53, seguit dels tumors mutats només en KRAS. A més, en aquests subtipus tumorals, no només s'ha abrogat la progressió tumoral, si no que la teràpia contra MYC també ha estat capaç de reactivar la resposta immune antitumoral. A causa d'aquesta activació de la immunitat, hem demostrat que quan es combinen les immunoteràpies actuals amb un inhibidor de MYC, s'observa una sinèrgia terapèuticament significativa, augmentant així la proporció de tumors que responen al tractament. Paral·lelament, experiments preliminars també mostren resultats prometedors pel que fa a la combinació de la inhibició de MYC i MEK.

### **Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?**

En la majoria dels casos, els fàrmacs actuals contra el càncer no són efectius, ja que tenen com a diana funcions degenerades i redundants de les cèl·lules canceroses, que evolucionen i compensen la funció bloquejada donant lloc a resistències i la recurrència de la malaltia. A més, causen efectes secundaris indesitjables. En aquest projecte hem proposat un enfocament altament innovador atacant a les cèl·lules tumorals bloquejant MYC, un oncogen que controla la divisió cel·lular, el reconeixement de les cèl·lules immunitàries i la resistència a les teràpies. En aquest projecte ens hem centrat en el càncer de pulmó mutat en KRAS que, a més, presenta mutacions concurrents en els gens supressors de tumors més comuns. Aquests pacients no disposen de fàrmacs dirigits eficaços i solen presentar resistència a les immunoteràpies, de manera que actualment estan sent tractats amb quimioteràpies ineficaces i altament tòxiques. Per

fer front a aquesta necessitat mèdica no satisfeta, en aquest projecte hem demostrat que la inhibició de MYC és una estratègia terapèutica eficaç per tractar aquests tipus de tumors. Els resultats derivats d'aquest projecte suggereixen que la inhibició de MYC té un efecte antiproliferatiu en les cèl·lules tumorals mutants en KRAS amb absència de diferents gens supressors tumorals. A més, Omomyc no només és capaç d'abrogar la progressió tumoral, si no que també és capaç de reactivar la resposta immune antitumoral. El fet que tots els mutants estudiats responguin a la inhibició de MYC mitjançant per Omomyc podria indicar que aquesta estratègia terapèutica podria tenir un efecte similar i transversal en els diferents contextos genòmics de KRAS, cosa que converteix Omomyc en una teràpia contra el càncer especialment atractiva. Amb aquests resultats, hem proporcionat la prova de concepte que la inhibició de MYC és beneficiosa per als pacients amb càncer de pulmó impulsat per mutacions en KRAS amb diferents perfils mutacionals, fet que podria influir en la decisió clínica d'afegir aquests pacients als assajos clínics que avaluen aquesta teràpia.

A més, els nostres resultats demostren que la combinació d'Omomyc amb diferents immunoteràpies té un notable efecte terapèutic. Aquest tractament en combinació podria representar una teràpia més eficaç i menys tòxica per als pacients de càncer de pulmó, reduint substancialment els costos sanitaris actuals. És important destacar que, atès que actualment Omomyc s'està provant en assajos clínics, els resultats d'aquest projecte poden tenir un impacte clínic significatiu, proporcionant una forta justificació per a braços addicionals en estudis de fase I/II per a pacients amb mutacions en KRAS. Cal recalcar que, atès que les mutacions de KRAS també són predominants en els càncers de pàncrees i colorectal, l'aplicació potencial d'aquest tractament combinat en aquests tipus de tumors altament freqüents promet un impacte clínic encara més substancial.