

Identifican nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer de pulmón más común

- **Un reciente estudio realizado entre el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) y el Centro de Investigación del Cáncer (CIC) de Salamanca reveló que la supresión de los genes SOS1 y SOS2 tiene un efecto antitumoral en el cáncer de pulmón con mutación en KRAS.**
- **Las proteínas RAS, son activadas por SOS1 y SOS2. Mutaciones en RAS se vinculan al desarrollo de 1 de cada 4 tumores en humanos. La supresión de SOS1 y SOS2 reducen la activación de RAS, y consecuentemente, la progresión del tumor.**
- **Aunque existen tratamientos que inhiben a RAS en condiciones tumorales, han surgido mecanismos de resistencia a los mismos, lo que ha impulsado la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. La inhibición o eliminación de SOS1 y SOS2 podría ser una estrategia para reducir la actividad pro-tumoral de RAS.**

Sevilla, 10 de Octubre de 2023

Este estudio, publicado en la revista "Nature communications", se ha realizado entre el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) y el Centro de Investigación del Cáncer (CIC) de Salamanca. Esta investigación, liderada en el IBiS por el **Dr. Fernando Calvo Baltanás**, del grupo "Fisiopatología de células madre neurales", y en el CIC por el **Dr. Eugenio Santos**, ha demostrado que la supresión de los genes SOS1 y SOS2 tiene un efecto antitumoral en el cáncer de pulmón con mutación en KRAS. En un momento en el que aparecen mecanismos de resistencia tumoral a las terapias actuales, este descubrimiento, identifica nuevas dianas terapéuticas, y por lo tanto nuevas opciones de tratamiento para este tipo tumoral.

La relación entre el cáncer, RAS, SOS1 y SOS2

Las proteínas Ras regulan una gran variedad de procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación, la adhesión y migración celular, o la apoptosis (o muerte celular controlada), entre otros. Debido a su implicación en procesos tan complejos, su mutación está relacionada con la aparición y virulencia de los tumores malignos.

A su vez, los genes SOS1 y SOS2 se encargan, entre otras cosas, de activar la proteína RAS. Su papel, como se ha comprobado, puede ser vital en la activación incontrolada de RAS, lo que puede conducir al desarrollo de cáncer. *"En los años 80 los doctores Eugenio Santos, también autor de este trabajo, y Mariano Barbacid describieron a los genes RAS como los primeros oncogenes humanos (es decir, una mutación en estos genes produce cáncer)"*, explica el doctor **Fernando Calvo Baltanás**, investigador en el laboratorio de Fisiopatología de células madre neurales en el IBiS y profesor perteneciente al Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla. *"Cuando estos genes mutan, se vuelven más activos, y, por lo tanto, las células de un tejido proliferan más, generando así el tumor"*.

Según explica el investigador, tras este descubrimiento, la mayoría de los esfuerzos en el campo de la oncología se dedicaron a la búsqueda de tratamientos que directamente inhibieran a RAS al ser una diana terapéutica concreta. *"Sin embargo, esta búsqueda fue infructuosa hasta hace muy pocos años. Recientemente, suponiendo todo un hito científico-médico, se presentaron una serie de fármacos que actuaban contra mutaciones específicas de RAS. Estos han sido ya probados en humanos y han mostrado una gran eficiencia en el aumento de la supervivencia de los pacientes. Por desgracia, el uso prolongado de estos compuestos ha generado mecanismos de resistencia, reduciéndose su respuesta y, por lo tanto, es esencial la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas para sortear dichos mecanismos"*.

Si las proteínas SOS1 y SOS2 actúan como activadores de RAS, los investigadores decidieron investigar qué ocurría si inhibían su acción. *"Desde el laboratorio, nuestra hipótesis de partida era que debido a su papel crucial en la regulación de la principal ruta de señalización que controla la proliferación celular [Conocida como ruta EGFR-RAS-MAPK], el control de estas proteínas podría modular, a su vez, la proliferación de las células tumorales, en este caso de cáncer de pulmón. Las mutaciones en esta ruta de señalización y que como consecuencia desarrollan adenocarcinoma de pulmón están presentes en más de la mitad de los casos de este tipo de cáncer. Cabía esperar, como aquí hemos demostrado, que la inhibición o eliminación de SOS1 y SOS2 resulte en una menor actividad de las proteínas RAS y, por lo tanto, la reducción de la proliferación celular"*, confirma el doctor.

Una potencial nueva diana terapéutica

Retomando las declaraciones del **Dr. Calvo**, ¿qué pasa cuando eliminamos los SOS1 y SOS2 de la ecuación? *"En este trabajo hemos encontrado varios resultados muy esperanzadores desde el punto de vista terapéutico"*, explica. *"En primer lugar, eliminar estos genes (en especial SOS1) reduce de manera muy significativa la aparición del tumor. Sin embargo, aunque esto tiene gran importancia desde el punto de vista de conocer su biología, no es lo que ocurre en la práctica clínica. Es decir, aquí hemos podido ver que ocurre si eliminamos SOS1 y SOS2 antes de que aparezca el tumor, y como digo, no es lo que ocurre en vida real"*.

Con estas palabras, el investigador deja clara la diferencia existente entre un entorno de laboratorio y uno real en el cual la persona no piensa en prevenir un hipotético tumor sino a tratarse la aparición de uno: *"Queríamos saber si eliminar estas proteínas reducía un tumor ya formado, que es lo que ocurre en el día a día con los pacientes. Y nuestros resultados demuestran que eliminar SOS1 reduce de forma muy llamativa su tamaño"*, afirma.

"Por último, hemos descubierto otra función antitumoral, no descrita con anterioridad para SOS1. Y es que, una de las características que favorece que un tumor progrese es la actuación de determinados tipos celulares que se encuentran rodeando el tumor". A este factor descrito por el **Dr. Calvo** se le denomina microentorno tumoral, haciendo referencia al nicho celular que rodea al cáncer. *"Nuestros resultados prueban que la eliminación de SOS1 reduce la actividad de las células que están en este entorno tumoral, y como resultado se reduce la progresión tumoral. Potencialmente, y ahora mismo estamos dedicando nuestros esfuerzos a explorar esta vía, la eliminación de SOS1, podría tener un efecto de reducción del microentorno en un gran número de tumores sólidos distintos al cáncer de pulmón"*.

El futuro y presente de nuevos tratamientos

En general, todos los tratamientos oncológicos son lentos de descubrir, perfilar, refinar y llevar a clínica. Este no es un caso aparte. Sin embargo, en su conjunto, el estudio de RAS y su papel oncogénico lleva décadas de estudio, lo que lo sitúa, actualmente, en una posición privilegiada en la guerra contra el cáncer. *"Esta diana terapéutica no solo es una terapia que podría emplearse en el futuro"*, comenta el experto. *"Es ya una realidad. En este momento existen ensayos clínicos en pacientes con otros tipos de tumores sólidos, como los de páncreas, que presentan un tipo de mutación en RAS (KRASG12C), donde la inhibición de SOS1 muestra efectos antitumorales"*.

"Nuestro trabajo demuestra", continúa el investigador, *"que SOS1 (y SOS2) son dianas terapéuticas para pacientes de adenocarcinoma de pulmón inducido por la mutación KRASG12D, aunque nuestra hipótesis es que SOS1 y SOS2 pueden tener efectos antitumorales en otros tipos de tumores sólidos, que porten la misma mutación e incluso otras mutaciones distintas de la ruta EGFR-RAS-MAPK. Esto supondría el uso de los*

fármacos destinados a controlar estos dos genes no solo para el cáncer de pulmón, sino para muchos otros tipos”.

Según indica el Dr. Calvo, en este momento hay al menos tres compañías farmacéuticas que ya han desarrollado fármacos específicos contra SOS1 y su disponibilidad podría estar lista en un plazo de cinco a diez años. *“De estos inhibidores, uno de ellos se encuentra ya en Fase I de ensayos clínicos con pacientes, por lo que su uso, si los ensayos avanzan según lo previsto, en humanos podría estar listo en unos cinco o diez años. La mayor barrera que se presenta con el uso de los fármacos que inhiben a las proteínas RAS es el desarrollo de mecanismos de resistencia”*, explica, haciendo de nuevo referencia a la resistencia causada por el uso en largos periodos de tiempo de este tipo de medicación *“Es por ello, que, como hemos hecho en este estudio con SOS1, identificar nuevas dianas terapéuticas que aumenten la eficacia tumoral de los compuestos ya aprobados para su empleo en pacientes es esencial”*.

Este trabajo ha recibido financiación de fondos FEDER y del ISCIII y ha contado con el apoyo del Programa de Apoyo a Planes Estratégicos de Investigación de Estructuras de Investigación de Excelencia de la Junta de Castilla y León (CLC-2017-01) y del Programa de Excelencia de la Asociación Española Contra el Cáncer “Stop Ras Cancers”^o (EPAEC222641CICS).

Referencia del artículo:

[Critical requirement of SOS1 for tumor development and microenvironment modulation in KRASG12D-driven lung adenocarcinoma](#)

DOI: [10.1007/s00401-023-02585-x](https://doi.org/10.1007/s00401-023-02585-x)

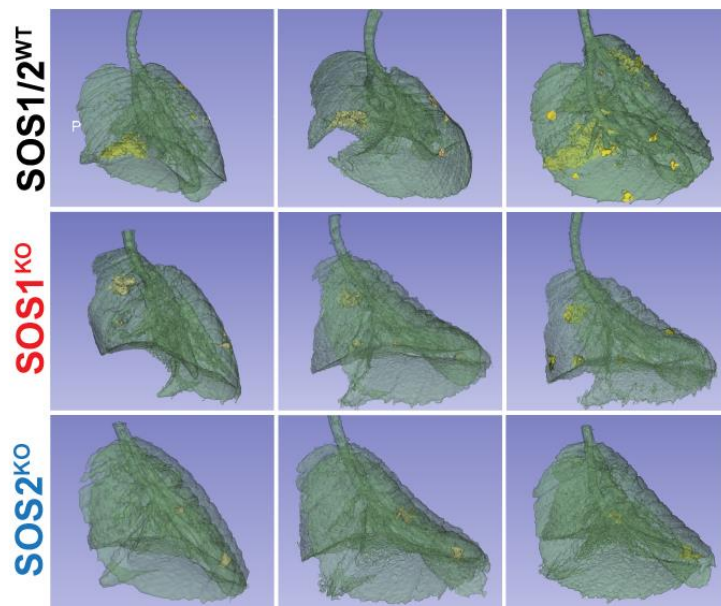


Imagen 1- imágenes representativas tomadas mediante microtomografía computerizada de los pulmones de ratones control (fila superior) y ratones que carecen de la expresión de SOS1 (fila intermedia) o SOS2 (fila inferior). Se puede observar en la fila superior como ocurre la progresión del tumor en un mismo animal (en amarillo) en ratones control y como la ausencia de SOS1 o SOS2 ralentiza o bloquea el crecimiento del tumor.

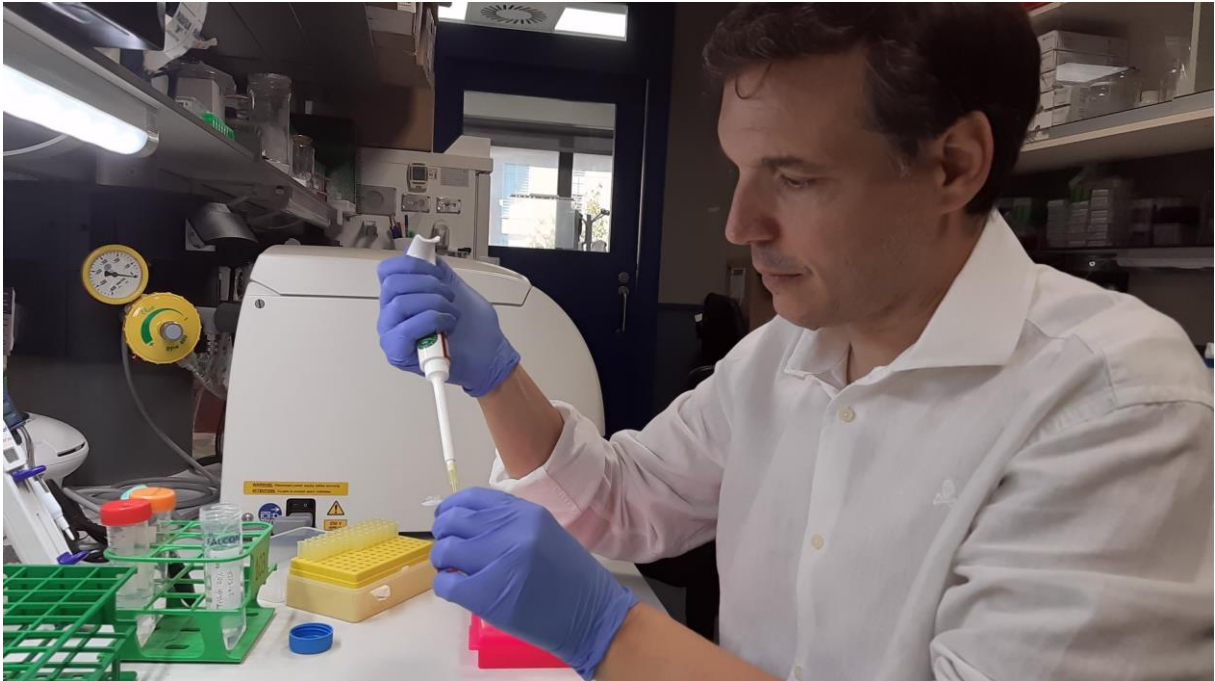


Imagen 2- Fernando Calvo Baltanás, primer autor del artículo y miembro del grupo de Fisiopatología de células madre neurales del Instituto de Biomedicina de Sevilla.

Sobre IBiS

El Instituto de Biomedicina de Sevilla (**IBiS**) es un centro multidisciplinar cuyo objetivo es llevar a cabo investigación fundamental sobre las causas y mecanismos de las patologías más prevalentes en la población y el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento para las mismas.

El **IBiS** lo forman 42 grupos consolidados y 42 grupos adscritos dirigidos por investigadores de la Universidad de Sevilla, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Virgen de Valme organizados en torno a cinco áreas temáticas: Enfermedades Infecciosas y del Sistema Inmunitario, Neurociencias, Onco-hematología y Genética, Patología Cardiovascular, Respiratoria / Otras Patologías Sistémicas y Enfermedades Hepáticas, Digestivas e Inflammatorias.

El **IBiS** depende institucionalmente de la Consejería de Salud y Consumo de la Junta de Andalucía; el Servicio Andaluz de Salud (SAS); la Consejería de Universidad, Investigación e Innovación; la Universidad de Sevilla y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Y está gestionado por la Fundación Pública para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI).

Para más información

Angeles Escudero

Unidad de comunicación| UCC+i

Instituto de Biomedicina de Sevilla - **IBiS**

Campus Hospital Universitario Virgen del Rocío

Avda. Manuel Siurot s/n

41013 Sevilla

Tel 682730351

Email: comunicacion-ibis@us.es