



CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
DEL CÁNCER

Instituto de Biología Molecular y Celular  
del Cáncer (IBMCC)



Centro de Investigación del Cáncer  
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer  
Universidad de Salamanca – CSIC  
Campus Miguel de Unamuno  
37007, Salamanca  
España

Tel.: 923 294720  
Fax: 923 294743

[www.cicancer.org](http://www.cicancer.org)

## Uno de los genes protumorales más frecuentes mutados en cáncer puede convertirse en agente antitumoral dependiendo de su localización dentro de las células tumoraes

Las mutaciones en RAS, uno de los genes más frecuentemente alterados genéticamente en tumores humanos (aprox. 30% de los casos), dan lugar a la conversión de células sanas en cancerosas y, tras la acumulación de otras alteraciones genéticas, a la formación de tumores. Debido a ello, el conocimiento de cómo actúa es fundamental para comprender el proceso tumoral y, eventualmente, desarrollar nuevos fármacos para eliminar las células malignas. Una característica funcional de esta molécula protumoral es que se encuentra anclada a una gran variedad de estructuras membranas presentes en la célula. Hasta ese momento, se pensaba que su localización era indiferente desde un punto funcional y que, por tanto, actuaba siempre del mismo modo independientemente de la región subcelular en donde estuviese.

Contrariamente a este “dogma”, el trabajo publicado en *Nature Communications* indica que las proteínas RAS presentes en el orgánulo celular denominado Complejo de Golgi se regulan y actúan de forma completamente distinta que cuando están localizadas en otras regiones membranas de la célula. En concreto, se ha podido demostrar que las proteínas RAS presentes en dicho orgánulo solo se activan por estímulos extracelulares que inhiben el crecimiento celular. Debido a ello, la activación específica de las proteínas RAS en dicho orgánulo es capaz de parar el crecimiento de un amplio número de tipos de células tumorales y, finalmente, matarlas a través de un mecanismo celular denominado apoptosis. El uso de modelos animales también ha demostrado que las formas activas de RAS localizadas en dicho orgánulo bloquean el crecimiento de células de un cáncer de piel conocido por melanoma. Por el contrario, y como era de esperar según la función previamente establecida para esta proteína, su expresión en otras regiones de las células favorecía el crecimiento celular. Este trabajo también ha identificado el mecanismo por

el cual las proteínas RAS presentes en el Complejo de Golgi median dicho proceso antitumoral. Un elemento clave en esta respuesta es la activación de la fosfatasa PTPRk la cual, a su vez, promueve la inactivación de la vía de señalización protumoral regulada por RAS.

Este trabajo sugiere también que el desarrollo de fármacos que puedan anclar o dirigir a estas oncoproteínas a este orgánulo subcelular, serían una vía potencial para atacar las células tumorales que posean mutaciones oncogénicas en el gen RAS.

El trabajo ha sido publicado en *Nature Communications* (factor de impacto 13.691) ha sido dirigido por el Dr. Piero Crespo, profesor de investigación del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC) y miembro del Programa de Mecanismos de Progresión Tumoral del Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer (CIBERONC). En él han participado el grupo del Dr. Xosé R. Bustelo, perteneciente al Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca y al CIBERONC junto con grupos de las universidades de Navarra, Manchester y La Jolla (EE.UU.).

Referencia del artículo: <https://www.nature.com/articles/s41467-018-05941-8>