

La eliminación simultánea de HRAS y NRAS provoca inmadurez pulmonar, fallo respiratorio y muerte neonatal en ratones

- Investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC) han publicado dichos resultados en la revista *Cell Death Disease* (<https://www.nature.com/articles/s41419-019-2075-2>)
- Las isoformas HRAS y NRAS juegan un papel específico e importante durante la maduración pulmonar que son críticas para la supervivencia neonatal y que no pueden ser sustituidas por la acción de KRAS en este órgano.

Las proteínas Ras controlan multitud de procesos celulares tales como proliferación, diferenciación o muerte celular. Existen tres isoformas de estas proteínas Ras: HRAS, NRAS y KRAS. Y a pesar de que guardan una gran homología estructural, parecen tener diferente expresión dependiendo del tipo celular, tejido o estado del desarrollo.

En este estudio se ha llevado a cabo un análisis del fenotipo de ratones con HRAS mutado, ratones con NRAS mutado y ratones con ambas mutaciones. Tras el análisis de las camadas de recién nacidos, el grupo de investigación observó que los animales control, los ratones con una o ambas mutaciones nacían en proporciones mendelianas normales; sin embargo, se observó que los ratones ya adultos con la doble mutación eran muy pocos. Otros aspectos que se observaron en la investigación es que los ratones recién nacidos con ambas mutaciones tenían un aspecto más cianótico y fallecían por fallo respiratorio. Analizados los casos, detectaron que la causa del fallecimiento se debía a una inmadurez pulmonar.

Varias causas detectadas en la investigación apuntan dicha inmadurez pulmonar. Cuando hay inmadurez alveolar, se detecta glucógeno en etapas tardías de desarrollo pulmonar. En las muestras de pulmón analizadas se comprobó la presencia de depósitos de glucógeno en zonas alveolares. También se diagnosticó una reducción del espacio alveolar en recién nacidos (atelac-

tasis pulmonar) y etapas de desarrollo embrionario tardío. También se observaron células progenitoras alveolares en etapas tardías de desarrollo embrionario y posnatal. Por último, tanto en los ratones con una mutación en HRAS como en los ratones con HRAS y NRAS se observó una proliferación celular mayor, mientras que en los ratones con NRAS mutado y en los ratones con ambas mutaciones sufrían apoptosis (muerte celular programada) en las zonas alveolares.

Mediante estudios de microarrays, observaron una alteración en el metabolismo de unos lípidos complejos denominados esfingolípidos, causada por la sobreexpresión de enzimas implicadas en la producción de ceramida a partir de las diferentes vías de síntesis. Dicha alteración provoca la acumulación de ceramida, otro tipo de lípido, en zonas alveolares de los ratones con la doble mutación.

“Para intentar contrarrestar el estado de inmadurez pulmonar y la acumulación de ceramidas - señala la investigadora Fuentes Mateos- llevamos a cabo un tratamiento antenatal con dexametasona, la cual es usada en clínica para acelerar la maduración pulmonar de los neonatos prematuros. Tras la administración del tratamiento, los animales recuperaron la maduración alveolar, una apertura normal de los alveolos y una reducción de la acumulación de ceramida en zonas alveolares del pulmón. Por tanto, con este tratamiento prenatal con dexametasona logramos extender la vida de estos animales, sin embargo, terminaron muriendo 6 días después”.

Con este estudio se ha descrito que, a pesar del papel predominante atribuido a KRAS en la progresión del ciclo celular, viabilidad y tumorigénesis, las isoformas HRAS y NRAS juegan un papel específico e importante durante la maduración pulmonar que son críticas para la supervivencia neonatal y que no pueden ser sustituidas por la acción de KRAS en este órgano.

Fuentes-Mateos, R., Jimeno, D., Gómez, C., N. Calzada, A. Fernández-Medarde, E. Santos. Concomitant deletion of HRAS and NRAS leads to pulmonary immaturity, respiratory failure and neonatal death in mice. *Cell Death Dis* **10**, 838 (2019) doi:10.1038/s41419-019-2075-2 (<https://www.nature.com/articles/s41419-019-2075-2>)