

Descubierta nueva función de las proteínas SOS en la dinámica y metabolismo mitocondrial

La mitocondria es conocida como la central eléctrica de la célula. Se encuentran en casi todas las células humanas, y son vitales para nuestra salud y supervivencia. Generan la mayor parte de nuestra moneda energética, el adenosín trifosfato (ATP). Las mitocondrias también participan en otras tareas, como la señalización celular, el almacenamiento de calcio, la producción de calor y la muerte celular. Cuando se producen fallos en la función mitocondrial estos conllevan a una gran cantidad de patologías humanas, como el cáncer, la neurodegeneración, el síndrome metabólico y algunas enfermedades raras.

Mutaciones en los genes RAS se encuentran presentes en el 30% de los cánceres humanos, estas mutaciones favorecen el inicio, mantenimiento y la progresión del cáncer mediante la activación aberrante de diferentes rutas metabólicas. En un contexto tumoral, estas rutas también están implicadas en la modulación del crecimiento celular, metabolismo y balance energético. El trabajo de investigación desarrollado por investigadores del Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC, centro mixto de la Universidad de Salamanca y el CSIC) y del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC – Universidad Autónoma de Madrid) se relaciona por primera vez fallos en la función mitocondrial con la activación de las proteínas RAS en un contexto no patológico.

A pesar de que hace cuarenta años se descubrió que mutaciones en el gen H-RAS puede generar cáncer y de los innumerables estudios sobre este y otros oncogenes de la familia, siguen faltando tratamientos específicos y eficaces para los cánceres inducidos por RAS.

Uno de los tratamientos alternativos con más potencial en cánceres con mutaciones en RAS, se basa en el diseño de inhibidores dirigidos a la interacción de las proteínas RAS-SOS. Es por ello que el conocimiento que se genere sobre las rutas alternativas en donde la activación de RAS sea relevante para la célula, son herramientas de gran utilidad para diseñar estrategias de tratamiento paralelas en donde se puedan combinar fármacos dirigidos a estas vías.



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

En estudios previos desarrollados en el laboratorio dirigido por el Prof. Eugenio Santos, se observó por primera vez una relación entre la activación de RAS por las proteínas SOS y el mantenimiento del balance oxidativo de las células. El estrés oxidativo, es la producción de radicales libres. Estos radicales libres recorren todo el organismo buscando otras moléculas para poder estabilizarse electroquímicamente. El aumento del estrés oxidativo se relaciona con enfermedades crónicas (desde las cardiovasculares hasta el cáncer) y con los procesos de envejecimiento.

Un nuevo avance de este grupo de investigación en colaboración con investigadores del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa ha identificado un papel desconocido de RAS en un contexto no oncogénico. Señala Rósula García-Navas (investigadora del Centro de Investigación del Cáncer, contratada por el CIBERONC) *"hemos encontrado una relación entre la activación de RAS por parte de SOS1 y la dinámica y función mitocondrial en células eucariotas. Mediante este estudio mostramos que las mitocondrias de células sin SOS1 sufren defectos estructurales y funcionales que se ven reflejados en su metabolismo y balance energético"*. Estas células presentan una menor respiración mitocondrial y flexibilidad metabólica. *"Dado que los defectos mitocondriales encontrados en las células carentes de SOS se encuentran parcialmente en células sin las proteínas RAS, los resultados de esta investigación revelan un papel hasta ahora desconocido de la activación específica de RAS por parte de SOS1 en la dinámica y función mitocondrial en células eucariotas"*.

Los resultados de la investigación han sido publicados en la revista *Oncogene* (<https://www.nature.com/articles/s41388-021-01886-3#Abs1>). Los dos grupos de investigación pertenecen al Centro de Investigación del Cáncer (CIC-IBMCC; centro mixto de la Universidad de Salamanca-CSIC) y de Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC – Universidad Autónoma de Madrid), además forman parte del CIBER de cáncer.

García-Navas, R., Licerias-Boillos, P., Gómez, C. *et al.* Critical requirement of SOS1 RAS-GEF function for mitochondrial dynamics, metabolism, and redox homeostasis. *Oncogene* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01886-3>