

## El Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-USAL) centro de referencia de investigación en RAS

- “Nuestra esperanza, resalta Eugenio Santos, es generar y traducir una mayor comprensión biológica de la biología de RAS y los cánceres impulsados por RAS a un diagnóstico temprano, mejores medicamentos, combinaciones racionales de los medicamentos ya existentes y mayor supervivencia del paciente”.
- La Asociación Española Contra el Cáncer otorga al Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) 2.305.340,28 € mediante seis ayudas destinadas al “Programa Excelencia AECC 2022 - STOP RAS CANCERS”, que será dirigido por Eugenio Santos, a Proyectos Generales AECC 2022 adjudicada a David Santamaría “Combination of structural and functional studies to elucidate the biology of the KRAS signalosome” y 4 ayudas de prácticas de verano. Las ayudas han sido presentadas el 24 de noviembre en el Centro de Investigación del Cáncer.

El “Programa Excelencia AECC -STOP RAS CANCERS.” financiado por la Asociación Española Contra el Cáncer y liderado por Eugenio Santos, catedrático de la Universidad de Salamanca y director del Centro de Investigación del Cáncer contará con un equipo estratégico de investigadores principales que ya desarrollan su actividad investigadora en el Centro de Investigación del Cáncer. David Santamaría (CSIC), Esther Castellano (CSIC), Matthias Drosten (CSIC), Carmen Guerrero (USAL), Marcos González (USAL, Hematología del Hospital Universitario de Salamanca), Jesús Hernández-Rivas (USAL, Hematología del Hospital Universitario de Salamanca), Xosé Bustelo (CSIC), Alberto Orfao (USAL), y Jacques van Dongen (FICUS). Este equipo de investigación integra perfiles especializados en la biología molecular del cáncer, que tienen un conocimiento muy profundo de la biología de los genes RAS, con perfiles clínicos de monitorización y tratamientos del cáncer, que facilitará la transferencia de los resultados a la clínica hospitalaria. Además, el proyecto contará con la colaboración de hospitales y empresas farmacéuticas. En concreto, formarán parte del equipo de investigación Emilio Fonseca, Marcelo Jiménez, Luis Muñoz Bellvis, Luis Alberto Pérez Romasanta, María Dolores Ludeña, Ernest Nadal, Luis Paz-Ares y Javier de Castro.

Los genes RAS tienen una función clave en el crecimiento celular normal, pero cuando mutan puede empujar la vía a un estado inductor de cáncer activo. De hecho, se estima que el 30% de todos los pacientes con cáncer tienen mutaciones en algún miembro de la



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

familia de genes RAS. A pesar de que RAS permitiera demostrar a principio de la década de los 80 que el origen de cáncer se produce en los genes, (Eugenio Santos fue el firmante principal de la publicación que demostró esta vinculación), el desarrollo de terapias ha estado repleto de fracasos en las últimas décadas, hasta el punto de que RAS fue considerado un objetivo no inhibible farmacológicamente. Afortunadamente, después de cuatro décadas de esfuerzos enormes, pero bastante decepcionantes, para abordar de manera eficiente RAS, estamos actualmente presenciando un cambio de paradigma en estos conceptos y en el manejo clínico de algunos de los cánceres más fatales.

Esta nueva era comenzó en mayo de 2021, cuando el primer inhibidor específico de KRAS (sotorasib) recibió la aprobación de la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos (FDA). Diversos inhibidores adicionales (directos) de RAS se encuentran actualmente en diferentes etapas de validación. Además, un panel adicional de medicamentos dirigidos indirectamente a RAS al actuar sobre vías reguladoras y paralelas está disponible para complementar nuestro repertorio terapéutico. Así, el despliegue clínico contra aquellos cánceres que antes se consideraban no tratables farmacológicamente podría enfrentarse pronto a un escenario más gratificante pero igualmente problemático derivado del exceso de opciones terapéuticas.

En este contexto, para tener éxito será imperativo establecer una verdadera interlocución entre los científicos preclínicos y clínicos para superar los importantes obstáculos que quedan y anticipar los que vendrán. La estrategia de investigación del Centro de Investigación del Cáncer, basada en la interacción y colaboración entre los grupos básicos y clínicos del centro, facilitará la consecución de este reto. "La observación de que la respuesta a la inhibición de KRAS es sustancialmente diferente *in vitro* e *in vivo* subraya la importancia de usar modelos clínicamente relevantes si queremos generar información significativa, señala David Santamaría".

Estos modelos también serán fundamentales para identificar nuevas vulnerabilidades terapéuticas que podrían combinarse para generar sinergia con los inhibidores de RAS. En todo este contexto, será obligatoria una comunicación fluida con las empresas farmacéuticas. Finalmente, "para poder ofrecer nuevas alternativas a los pacientes con múltiples mecanismos de resistencia a fármacos, resalta Alberto Orfao, será vital el desarrollo de nuevas herramientas de monitorización no invasivas, cuantitativas, sensibles en las que estamos especializados en el Centro de Investigación del Cáncer. Estas herramientas tienen una potencial aplicación tanto para el diagnóstico precoz como durante la monitorización del tratamiento en tiempo real".

Entre 2017 y 2021 los investigadores del Centro de Investigación del Cáncer han obtenido 27 M€ de financiación tanto internacional (70%) como privada (30%). También han



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

inventado 36 patentes, 6 nacionales y 30 internacionales, licenciadas a empresas, 15 acuerdos de investigación con empresas biotecnológicas y farmacéuticas y se ha creado una empresa spin off. Además, han coordinado 17 ensayos clínicos (nacionales e internacionales). Otros datos significativos de la producción científica del Centro son los 593 artículos publicados en revistas SCI (84,6% en Q1 y 48,8% en revistas científicas D1) y acumularon 7886 citas. A nivel mundial, la calidad y el impacto de los resultados científicos del CIC durante este período en comparación con otras 14 instituciones científicas europeas y nacionales de primer nivel que utilizan la herramienta SCIVAL vinculada a la base de datos SCOPUS demostraron que, en términos relativos (calidad de las revistas de publicación e impacto de citas/presupuesto), CIC se posiciona como una institución líder tanto a nivel nacional como internacional.

En definitiva, este proyecto se desarrollará a través de los grupos de investigación del CIC en estrecha colaboración con otros investigadores a nivel mundial en centros académicos de excelencia, hospitales y la industria biotecnológica y farmacéutica este abordaje multidisciplinar será esencial para abordar los nuevos retos en el tratamiento de cánceres con mutaciones en RAS. En este sentido, el agradecimiento del CIC al esfuerzo que está realizando la Asociación Española Contra el Cáncer para permitirnos avanzar y posicionar al Centro de Investigación del Cáncer con centro de referencia en investigación RAS es incuestionable.