

## Identificadas nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de cáncer de pulmón

El grupo de investigación dirigido por el profesor Eugenio Santos, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca-CSIC) y de CIBERONC (Instituto de Salud Carlos III) y el investigador Fernando Calvo Baltanás, del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), han identificado las proteínas SOS como nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de tumores de pulmón con mutaciones en KRAS.

En la actualidad es urgente poder identificar dianas terapéuticas que permitan diseñar nuevas estrategias de tratamiento para el cáncer de pulmón con mutaciones en KRAS. Aunque hoy en día ya existen algunos fármacos dirigidos contra este tipo de tumores, un problema recurrente es la rápida aparición de mecanismos de resistencia a estos tratamientos, por lo que urge la identificación y desarrollo de fármacos alternativos y nuevas dianas terapéuticas con objeto de aumentar la eficiencia en la asistencia clínica.

El trabajo experimental se ha centrado en analizar el efecto de la eliminación de las moléculas SOS1 y SOS2 (activadoras de oncoproteínas RAS) en modelos murinos de adenocarcinoma de pulmón con mutación en KRAS. Los resultados han demostrado que la eliminación de SOS1 no solamente bloquea el crecimiento intrínseco de la propia masa tumoral, sino que también bloquea el efecto pro-tumorigénico extrínseco producido por el microambiente tumoral circundante (incluyendo fibroblastos, macrófagos y linfocitos) que es necesario para el completo desarrollo del adenocarcinoma de pulmón producido por el oncogén KRAS portador de la mutación G12D. Estas observaciones demuestran que las moléculas SOS son nuevas y relevantes dianas terapéuticas para el adenocarcinoma de pulmón y también abren la posibilidad de serlo para otros tipos tumorales, como el cáncer de páncreas y el cáncer colorrectal, que frecuentemente presentan la misma mutación en KRAS.

Recientemente, al menos tres compañías farmacéuticas han desarrollado inhibidores específicos de la proteína SOS1, e incluso alguno de ellos se encuentra ya en ensayos clínicos en Fase I. En este contexto, el grupo de investigación dirigido por Eugenio Santos dispone de distintos modelos de ratones modificados genéticamente en los que se inhibe la expresión de las proteínas SOS1 y SOS2 (individualmente o en combinación) que pueden resultar de gran relevancia para

evaluar la efectividad de dichos fármacos in vivo a nivel preclínico (<https://www.cicancer.org/science-society/cic-news/concedido-nuevo-proyecto-para-estudio-preclinico-dirigido-a-bloquear-la-senalizacion-mediada-por-ras>). Este trabajo ha demostrado en modelos murinos que eliminar la expresión de SOS1 tiene un efecto antitumoral en ciertos tipos de adenocarcinoma de pulmón. Si los ensayos clínicos avanzan satisfactoriamente, estos compuestos podrían ser evaluados en pacientes que padezcan esta misma patología.

Hasta hace unos años, el dogma establecido era que el tratamiento de tumores con mutaciones en oncogenes RAS debía centrarse en la búsqueda de fármacos que actúen directamente contra las proteínas oncogénicas RAS o quizás también contra otras proteínas que funcionan corriente abajo (downstream) y son directamente activadas por dichas proteínas oncogénicas RAS. El presente trabajo demuestra que atacar otras proteínas celulares que actúan aguas arriba (upstream) de las proteínas RAS es también una aproximación terapéutica efectiva para el tratamiento de los tumores dependientes de RAS. Aunque el presente trabajo está centrado en el adenocarcinoma de pulmón, otros trabajos del grupo del Dr. Santos han demostrado también que SOS1 es esencial para el desarrollo de la leucemia mieloide crónica y de tumores de piel inducidos químicamente, sugiriendo que SOS1 puede constituir una diana terapéutica válida para una amplia variedad de distintos tumores dependientes de RAS.

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"<sup>9</sup> (EPAEC222641CICS).

· Referencia de la publicación

Critical requirement of SOS1 for tumor development and microenvironment modulation in KRASG12D-driven lung adenocarcinoma. Baltanás FC, García-Navas R, Rodríguez-Ramos P, Calzada N, Cuesta C, Borrajo J, Fuentes-Mateos R, Olarte-San Juan A, Vidaña N, Castellano E, Santos E. Nat Commun. 2023 Sep 20;14(1):5856. doi: 10.1038/s41467-023-41583-1. PMID: 37730692