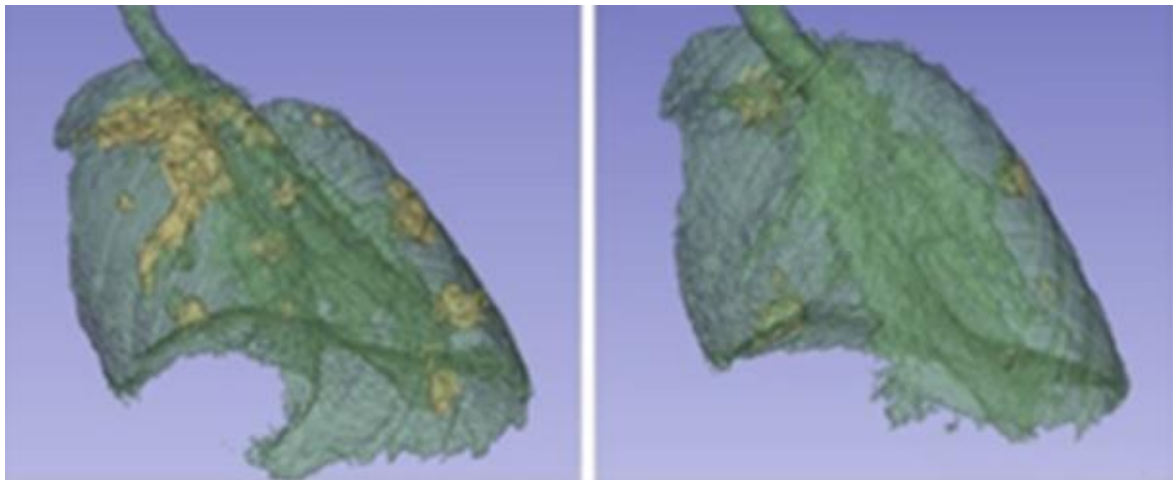


Madrid, miércoles 9 de abril de 2025

Identifican una nueva diana terapéutica para el cáncer de pulmón más frecuente

- La inhibición de una proteína clave en la señalización del crecimiento celular bloquea la progresión tumoral en el adenocarcinoma de pulmón, según un estudio liderado por el CSIC
- El hallazgo tiene relevancia clínica por la rápida aparición de resistencias generadas después del tratamiento con fármacos



Pulmón de ratón con focos tumorales (en amarillo), antes y después del tratamiento. / Pixabay

Un estudio internacional publicado en la [revista *Proceedings of the National Academy of Sciences \(PNAS\)*](#) por investigadores del Centro de Investigación de Cáncer (CIC-CSIC-USAL) y del Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS, US-CSIC-Junta de Andalucía) ha identificado a la proteína SOS1, un activador universal de proteínas RAS en células de mamíferos, como una nueva diana terapéutica en adenocarcinoma de pulmón (el tumor más frecuente en este órgano), y en otros cánceres dependientes de oncogenes RAS mutados.

RAS es una familia de proteínas cruciales en la señalización celular, que actúan como interruptores moleculares para regular procesos como la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular. Los oncogenes RAS mutados son variantes de las proteínas RAS que, debido a mutaciones genéticas, están constantemente activados, lo que promueve el crecimiento y la proliferación celular descontrolada. Cuando se producen

mutaciones en genes como KRAS, las proteínas RAS no responden a las señales de desactivación, lo que favorece el desarrollo de tumores. Las mutaciones en KRAS son comunes en cánceres de pulmón, páncreas y colon.

En este estudio, los investigadores han comprobado en ratones con adenocarcinoma de pulmón, causado por el oncogén mutado KRASG12D, que la inhibición farmacológica de la proteína SOS1 mediante BI-3406 (un inhibidor específico desarrollado por la compañía Boehringer Ingelheim) produce un bloqueo del desarrollo tumoral. El resultado observado es similar al previamente demostrado mediante la ablación genética de esta misma proteína desarrollada en el mismo laboratorio del CIC, dirigido por el profesor **Eugenio Santos**.

La ablación genética es un procedimiento experimental que consiste en eliminar o interrumpir un gen específico. En este estudio, se ha utilizado para comprobar el impacto de eliminar el gen SOS1 y para validar el papel crucial de esta proteína en el desarrollo tumoral, comparando sus efectos con los resultados obtenidos en el tratamiento con el inhibidor BI-3406.

Una puerta abierta a terapias combinadas

Además de mostrar baja toxicidad sistémica en los ratones, el tratamiento con BI-3406 no sólo reduce la carga tumoral intrínseca (características biológicas del tumor, como mutaciones, perfil de expresión génica, etc.), sino que también modula el microambiente tumoral de manera beneficiosa. Los resultados revelan también que la combinación de BI-3406 con un inhibidor (MRTX1133) dirigido específicamente contra la mutación KRASG12D produce efectos antitumorales sinérgicos, lo que sugiere un potencial significativo para el desarrollo de terapias combinadas más efectivas contra el cáncer de pulmón.

El Dr. **Fernando C. Baltanás**, uno de los autores principales del estudio: “Los resultados que hemos obtenido confirman que SOS1 es una diana terapéutica viable en una variedad de cánceres dependientes de los oncogenes RAS. Además, identificamos una ventana terapéutica para desarrollar una intervención farmacológica apropiada con inhibidores de SOS1, tanto en monoterapia como en una combinación de fármacos dirigidos contra mutaciones específicas de KRAS. Por tanto, los resultados apuntan a que los inhibidores de SOS1 podrían ser componentes válidos en múltiples terapias antitumorales dirigidas”.

El estudio ha sido realizado en colaboración con investigadores de la Universidad de Torino (Italia) y Boehringer Ingelheim (Viena, Austria); y ha sido financiado por diversas instituciones, como el CIBER del cáncer (CIBERONC) del Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Asociación Inés de Pablo Llorens, la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual y la Asociación Española Contra el Cáncer (mediante el programa Stop Ras Cancers).

Baltanás FC, Kramer-Drauberg M, García-Navas R, Patrucco E, Petrini E, Arnhof H, Olarte-San Juan A, Rodríguez-Ramos P, Borrajo J, Calzada N, Castellano E, Mair B, Kostyrko K, Hofmann MH, Ambrogio C, Santos E. **SOS1 inhibitor BI-3406 shows in vivo antitumor activity akin to genetic ablation and**

synergizes with KRAS^{G12D} inhibitor in KRAS^{mut} LUAD. *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS). DOI: <https://www.pnas.org/doi/suppl/10.1073/pnas.2422943122>

CIC / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es