

Madrid, martes 10 de octubre de 2023

Describen por primera vez el potencial terapéutico de eliminar la proteína SOS1 del microentorno de tumores de pulmón

- El estudio del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) identifica nuevas dianas para tumores con mutaciones en el gen KRAS
- Los resultados abren la vía para hallar terapias más eficientes, que consigan eliminar mecanismos de resistencia

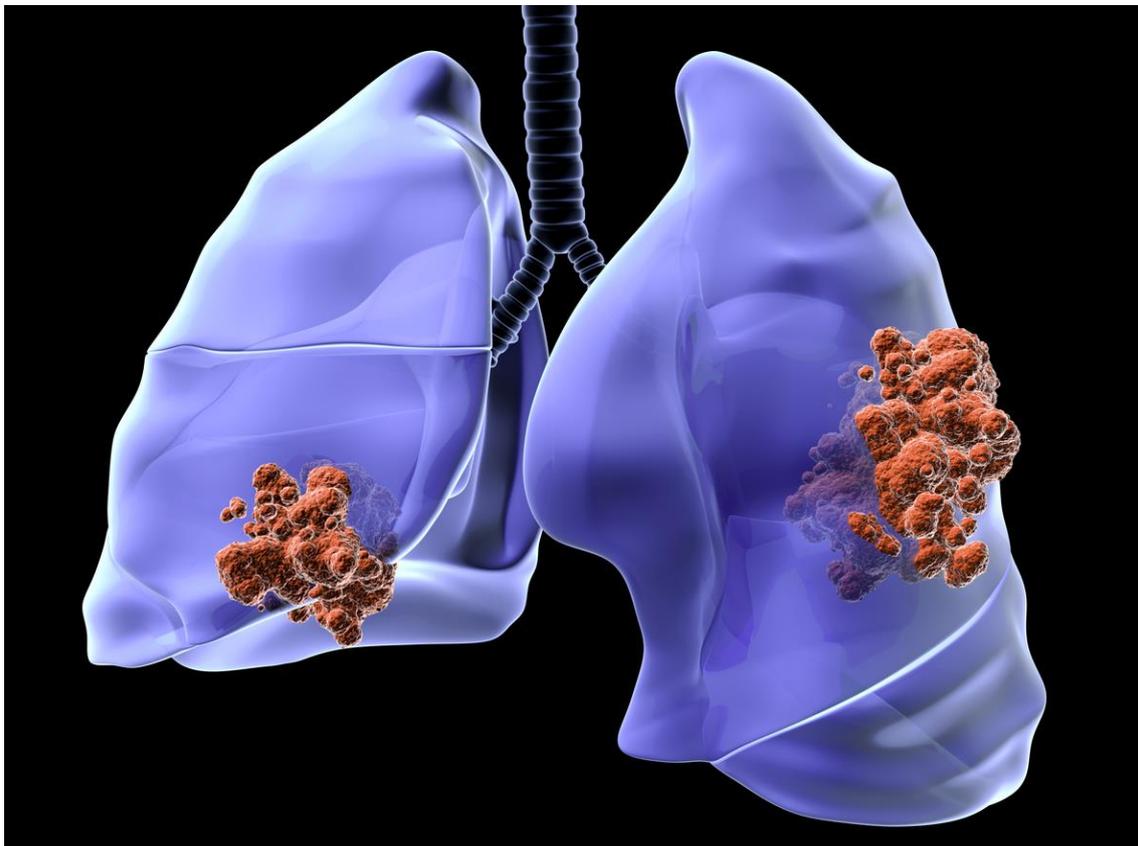
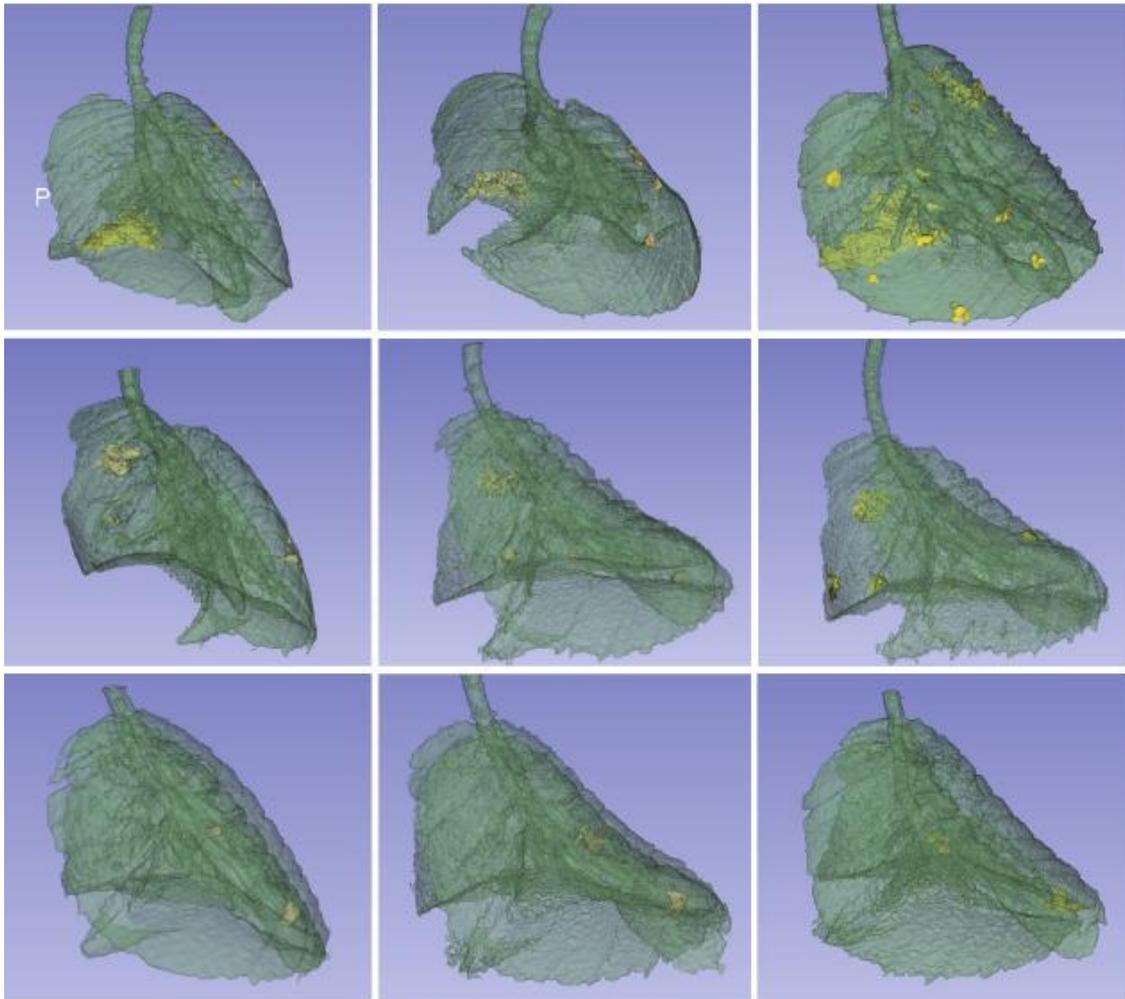


Ilustración representativa del cáncer de pulmón. / iStock

Un equipo de científicos del Centro de Investigación del Cáncer (CSIC-Universidad de Salamanca) y el Instituto de Biomedicina de Sevilla (CSIC-Junta de Andalucía-Universidad

de Sevilla) ha identificado nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de tumores de pulmón en los que se encuentra mutado el gen KRAS. Los resultados, que aparecen publicados en la revista *Nature Communications*, abren la vía para encontrar terapias más eficientes, ya que las actuales implican la aparición de mecanismos de resistencia.

Los resultados de esta investigación suponen la primera descripción de que la eliminación de una proteína denominada SOS1 puede incrementar el efecto antitumoral en la modulación del microentorno tumoral. “En concreto, hemos descubierto que la eliminación de la proteína SOS1 reduce la actividad de distintos tipos celulares, como los fibroblastos o los macrófagos, que se encuentran en el microentorno tumoral, lo que a su vez incrementa el efecto antitumoral”, explica **Eugenio Santos**, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) y del CIBERONC.



Imágenes representativas tomadas mediante microtomografía computerizada de los pulmones de ratones control (fila superior) y ratones que carecen de la expresión de SOS1 (fila intermedia) o SOS2 (fila inferior). Se puede observar en la fila superior cómo ocurre la progresión del tumor en un mismo animal (en amarillo) en ratones control y cómo la ausencia de SOS1 o SOS2 ralentiza o bloquea el crecimiento del tumor. / IBiS

El trabajo se ha centrado en el efecto de la eliminación de SOS1/2 en el inicio y el progreso del adenocarcinoma de pulmón con mutación en KRAS. “SOS1 y SOS2 pueden

ser potenciales dianas terapéuticas en otros tipos tumorales con la misma mutación, como, por ejemplo, en el cáncer de páncreas y el cáncer colorrectal. Por tanto, este trabajo abre nuevas hipótesis de trabajo para estos tipos de tumores”, indica **Fernando Calvo Baltanás**, investigador en el laboratorio de Fisiopatología de células madre neurales en el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) y profesor del Departamento de Fisiología Médica y Biofísica de la Universidad de Sevilla.

Inhibidores para SOS1

En los últimos tres años, al menos tres farmacéuticas han desarrollado inhibidores específicos para la proteína SOS1, e, incluso, alguno de ellos se encuentra en ensayos clínicos en fase I. En este contexto, el grupo de investigación dirigido por **Santos** dispone de los modelos de ratones de investigación modificados genéticamente que tienen la mutación que inhibe la expresión de la proteína Sos1, además una de sus líneas de investigación principales es [el estudio de la función de Sos1 en condiciones fisiológicas y patológicas](#). 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 para el tratamiento de tumores con mutaciones en el oncogén RAS se centraba en la búsqueda de fármacos que actuaran directamente contra RAS o bien contra proteínas que se encuentran activadas por RAS. En este contexto SOS1 y SOS2 no se encuentran en esta posición, sino que son ellas las que activan a RAS, así que, inicialmente inhibir SOS1/2 no debería tener a priori ningún efecto antitumoral.

Aunque el presente trabajo está centrado en el adenocarcinoma de pulmón, otros trabajos del grupo han demostrado también que SOS1 es esencial para el desarrollo de la leucemia mieloide crónica y de tumores de piel inducidos químicamente, lo que sugiere que SOS1 puede constituir una diana terapéutica válida para una amplia variedad de distintos tumores dependientes de RAS.

Para demostrar esta hipótesis, en este trabajo se han empleado una amplia batería de metodologías que incluyen el empleo de modelos murinos y líneas celulares modificadas genéticamente, el uso de fármacos, la evaluación de distintos parámetros fisiológicos (saturación de oxígeno, electrocardiograma...), técnicas de imagen avanzada como la microtomografía computerizada, técnicas de biología molecular como el ELISA, la PCR cuantitativa a tiempo real o el Western-blot o técnicas inmunohistoquímicas y de histología, entre otras.

Este estudio ha contado con la financiación de fondos FEDER y cuenta 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* (EPAEC222641CICS).

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. **Critical requirement of SOS1 for tumor development**

**and microenvironment modulation in KRASG12D-driven lung adenocarcinoma. *Nat Commun.* DOI:
10.1038/s41467-023-41583-1. PMID: 37730692**

IBiS / CIC / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es