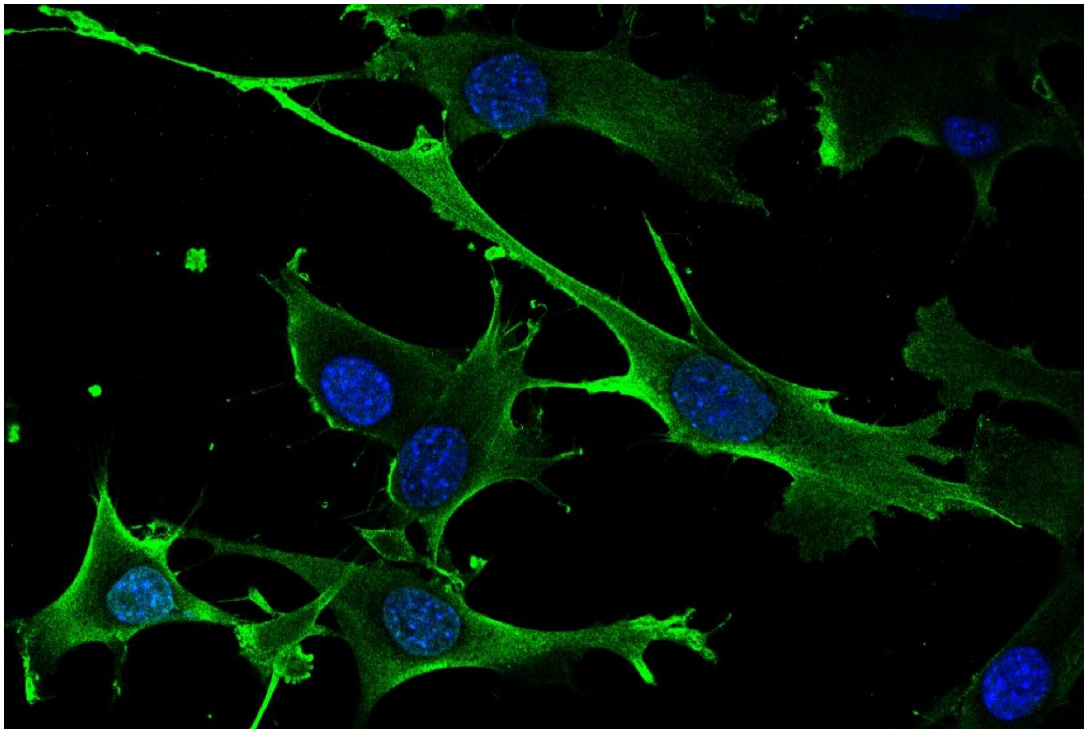




Madrid, miércoles 16 de marzo de 2022

Descubierto un nuevo gen inductor de cáncer y sus debilidades terapéuticas

- Una mutación del gen RRAS2 actúa como activador del cáncer en varias células del organismo, según un estudio liderado por investigadores del CSIC
- El trabajo ha determinado las dianas terapéuticas y ha identificado fármacos que podrían ser eficaces en pacientes con la mutación del gen



Células tumorales inducidas por la expresión de la versión mutante de RRAS2./CIC.

Investigadores del CSIC lideran un estudio que ha demostrado que una mutación del gen RRAS2 actúa como un inductor del cáncer en un amplio espectro de células de nuestro organismo. A través del estudio de las células tumorales generadas tras la expresión de esta versión mutante, este trabajo, publicado en la revista [Cell Reports](#), ha iluminado también los cambios que provoca en cada uno de los tipos celulares que originan dichos tumores. Esto ha permitido descubrir talones de Aquiles en cada uno de estos tumores

lo que, a su vez, ha llevado a identificar fármacos que podrían ser usados para tratar a pacientes con tumores que alberguen mutaciones en dicho gen.

La secuenciación intensiva del genoma de tumores realizado a lo largo de los últimos años ha permitido identificar miles de alteraciones genéticas, denominadas mutaciones. El gran reto científico es determinar cuáles de estas mutaciones son relevantes en el desarrollo del cáncer y, tras ello, descubrir los cambios que provocan en las células normales de nuestro organismo para convertirlas en células malignas. Además, la mayoría de alteraciones genéticas presentes en los cánceres humanos se encuentra a muy baja frecuencia, lo que dificulta enormemente establecer su relevancia usando exclusivamente pacientes humanos. “Abordar estos retos es importante no solo para entender la causa del cáncer, sino también para la implementación efectiva de la medicina personalizada, la cual se basa en el diseño de terapias en función del patrón de mutaciones que exhiben los tumores en pacientes específicos”, sostiene **Xosé Bustelo**, coordinador del estudio e investigador del CSIC en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC-USAL).

La mutación que ha sido estudiada por estos investigadores representa una alteración muy pequeña, ya que implica el cambio de una única letra (nucleótido) de las 82.000 de las que está compuesto el gen RRAS2. Sin embargo, este pequeño cambio es crítico, puesto que hace que la molécula codificada por este gen cambie su comportamiento de forma radical. “Mientras que la versión normal de esta molécula funciona como un interruptor que puede encenderse o apagarse dependiendo de la presencia de diversos mensajes extracelulares, la versión mutante está permanente anclada en el estado activado, lo que la hace funcionar de forma crónica sin poderse apagar nunca. Ello hace que estas moléculas mutantes manden señales de forma ininterrumpida, lo que provoca la proliferación descontrolada de las células que albergan mutaciones en este gen. Esta división continuada es lo que provoca, con el tiempo, la formación tumores en distintas partes del organismo.”, explica Bustelo.

Metodología precisa para un tratamiento preciso

Un impedimento importante para el desarrollo del estudio era que la baja frecuencia de las alteraciones genéticas hacía imposible realizar estudios de causalidad usando grupos de pacientes de cáncer. Para establecer el papel real de esta alteración genética en procesos tumorales, el grupo de Xosé Bustelo decidió generar un ratón modificado genéticamente en el que esta mutación se podía inducir a voluntad de los investigadores en estadios postnatales. Con esta estrategia, se quería mimetizar lo más exactamente posible lo que ocurre en los estadios más tempranos de los tumores humanos: la aparición de una alteración genética determinada en las células sanas de un órgano adulto de un individuo y, a partir de ahí, ver cómo estas células evolucionan a largo plazo.

“El análisis posterior de las células tumorales procedentes de cada uno de estos cánceres nos permitió conocer los cambios que la mutación en RRAS2 inducía en el comportamiento de las células originaban los tumores y, como consecuencia, descubrir sus vulnerabilidades terapéuticas”, indica Bustelo. “Estas investigaciones nos permitieron también identificar qué dianas y fármacos serían los más adecuados para

eliminar los tumores con mutaciones en este gen. En concreto, hemos visto que la gran mayoría de los tumores inducidos por RAS2 tienen como talón de Aquiles principal una molécula denominada mTORC1 para la cual ya existen fármacos disponibles”, añade **Laura Clavaín**, investigadora en el Centro de Investigación del Cáncer (CIC-CSIC-USAL).

Una diana frente al síndrome de Noonan

Fuera del ámbito del cáncer, los resultados del presente trabajo pueden ser también de utilidad para saber los efectos que las mutaciones del gen RAS2 inducen a nivel embrionario para generar la enfermedad congénita conocida por síndrome de Noonan. Esta enfermedad, que se origina tras el desarrollo de mutaciones en genes específicos en las primeras fases del desarrollo embrionario, está asociada a problemas en el desarrollo de la cabeza y de los sistemas circulatorio, muscular y nervioso que, en última instancia, afectan muy severamente a la calidad de vida y supervivencia a largo plazo de los individuos que la padecen. “Nuestro trabajo indica que los individuos afectados de este síndrome probablemente tengan una alta tendencia a desarrollar algunos tipos tumorales a medida que avanzan en su edad adulta. También ha revelado qué tipo de fármacos podrían ser de interés para corregir algunos de los problemas médicos que manifiestan los individuos que padecen este síndrome”, indica **Isabel Fernández-Pisonero**, investigadora del Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM-CSIC-UVA).

El estudio publicado ha sido el resultado del trabajo del grupo de investigación liderado por **Xosé Bustelo** (Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, Centro de Investigación Biomédica en Red de Cáncer y Conexión-Cáncer del CSIC) en donde han colaborado también los grupos de **Dolores Caballero** (Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, CIBERONC y Hospital Universitario de Salamanca) y **Balbino Alarcón** (Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC, Madrid).

El trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la **Asociación Española Contra el Cáncer**, la cual ha apoyado el proyecto cooperativo a lo largo de los últimos cinco años y los contratos de varios de los componentes del grupo de **Xosé Bustelo** que han participado en este trabajo (**Laura Clavaín**, **Javier Robles-Valero**). Otras fuentes de financiación incluyen ayudas de la **Junta de Castilla y León**, la **Agencia Estatal de Investigación** y la **Fundación La Caixa**.

Isabel Fernández-Pisonero, Laura Clavaín, Javier Robles-Valero, L. Francisco Lorenzo-Martín, Rubén Caloto, Blanca Nieto, Carmen García-Macías, Clara L. Oeste, Manuel Sánchez- Martín, Antonio Abad, Alejandro Hortal, Dolores Caballero, Marcos González, Mercedes Dosil, Balbino Alarcón, Xosé R. Bustelo. **A hotspot mutation targeting the R-RAS2 GTPase acts as a potent oncogenic driver in a wide spectrum of tumors.** *Cell Reports*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110522>