

## Un trabajo dirigido por el CIC identifica una nueva diana terapéutica contra el cáncer de mama más agresivo

- ✓ El estudio confirma que la proteína R-Ras2/TC21 puede emplearse en el diseño de nuevos fármacos contra el cáncer de mama.
- ✓ Cuando se elimina esta proteína en células tumorales de ratón se reduce el número de tumores de mama y se elimina la metástasis en pulmones.
- ✓ Este efecto antitumoral se observa en dos subtipos más frecuentes de cáncer de mama: tanto en tumores Her2 positivos como en los triple negativos.
- ✓ Asimismo la investigación ha permitido también cambiar el modelo clásico que se tenía sobre la señalización del oncogén Ras en células tumorales.
- ✓ El trabajo ha sido publicado en *Nature Communications*, con factor de impacto de 10.015.

El cáncer de mama constituye uno de los tumores más frecuentes en las mujeres españolas, diagnosticándose aproximadamente 22.000 casos nuevos cada año. Este porcentaje representa el 30% de todos los cánceres detectados en mujeres en nuestro país. El número de casos y las tasas de incidencia han aumentado lenta pero progresivamente a lo largo de los últimos años, un hecho debido tanto al envejecimiento de la población como a diagnósticos cada vez más precoces de esta enfermedad. Pese a la mejora en el diagnóstico y tratamiento, este tumor sigue siendo todavía la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas (por ejemplo, 6.300 fallecimientos en el año 2011). Muchas de estas muertes se deben al desarrollo de resistencias a los tratamientos en uso actualmente, la malignidad intrínseca de algunos subtipos de tumor y, sobre todo, al desarrollo de metástasis que dificultan altamente el tratamiento efectivo de los pacientes. Es por tanto

relevante el poder identificar nuevas dianas terapéuticas que permitan abordar estos problemas, bien de manera independiente o combinada con terapias ya existentes.

Un trabajo reciente del grupo del **Dr. Xosé R. Bustelo**, Profesor de Investigación del CSIC que trabaja en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca (CIC-IBMCC), ha permitido identificar una nueva ruta de señalización, es decir el conjunto de respuestas de la célula de determinados estímulos, que tiene papeles relevantes tanto en el desarrollo del tumor primario de mama como para la supervivencia de las células cancerosas metastásicas que se han diseminado y establecido en el pulmón. Debido a ello, la eliminación de la proteína R-Ras2/TC21 implicada en dicha ruta bloquea el desarrollo de estos dos procesos malignos.

El trabajo ha contado con la colaboración de los grupos de investigación liderados por los investigadores **Balbino Alarcón** (Profesor de Investigación del CSIC en el Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” de Madrid) y **Mercedes Dosil** (Profesora Titular de la Universidad de Salamanca que trabaja en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca). El trabajo ha sido posible gracias a financiación específica concedida por la **Asociación Española contra el Cáncer**, dentro del programa de “Grupos Estables de Investigación” así como la financiación de contratos de investigadores por parte de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer del **Instituto de Salud Carlos III**.

### **R-Ras2 y cáncer de mama**

R-Ras2, también denominada como TC21, es una proteína muy parecida a los miembros de la familia Ras. Estos genes suelen mutar (cambiar) y estar implicados en el desarrollo del cáncer. Esto hizo sospechar que R-Ras2 debería tener también un papel fundamental en el desarrollo de tumores y, por tanto, representar una potencial para el desarrollo de nuevos fármacos. Este trabajo ha confirmado esta idea puesto que, utilizando diversos modelos experimentales en ratón, se demostró que la eliminación de la proteína R-Ras2 provocaba un freno en el crecimiento de tumores de mama y, además, un bloqueo en el desarrollo de metástasis en pulmón. El trabajo ha demostrado también que la eliminación de esta proteína afecta por igual al desarrollo y propiedades metastásicas de los dos de los subtipos más frecuentes de tumores de mama, los conocidos por Her2 positivos y los triple negativos. Éstos últimos son, actualmente, los más difíciles de tratar a nivel clínico debido a su alta malignidad.

Este estudio también permitió descubrir que la inactivación crónica de esta proteína puede dar lugar a la aparición de fenómenos de resistencia en tumores de mama a muy largo plazo. Este es un problema habitual en la clínica y que da lugar a la generación de tumores

resistentes a las terapias aplicadas o, alternativamente, a la recurrencia de los mismos tras la finalización de los tratamientos antitumorales. Dado que el estudio ha identificado también los mecanismos moleculares por los que se produce dicha resistencia, los datos obtenidos permitirán el desarrollo de estrategias terapéuticas para prevenirla.

En un trabajo previo realizado también conjuntamente por los Dres. Bustelo y Alarcón, se había demostrado que la eliminación de esta proteína en ratones sanos no inducía ningún efecto colateral o enfermedad, lo que sugiere que futuras terapias basadas en la inactivación de la ruta de R-Ras2 no darán lugar a efectos colaterales perniciosos en pacientes.

Como apunta el **Dr. Bustelo**, *“este trabajo nos permite predecir tanto los aspectos positivos como negativos que se derivarán de la eliminación de esta proteína en tumores de mama. La ventaja es que hemos aprendido también cómo combatir los aspectos negativos derivados de su desactivación”*. Este estudio demuestra que *“la eliminación o desactivación de R-Ras2 puede ser una buena vía terapéutica en cáncer de mama, dado que hemos demostrado que la eliminación de esta proteína bloquea el desarrollo de los tumores y las metástasis sin inducir efectos negativos destacables en el organismo”*, apunta el **Dr. Alarcón**.

### **Identificación de fármacos, la asignatura pendiente**

El trabajo publicado es de investigación básica y fue realizado para verificar si la proteína R-Ras2 podía ser empleado para el desarrollo de fármacos que actúen contra el cáncer de mama. Tras la contestación afirmativa a esta pregunta, queda por abordar el desarrollo de fármacos que bloqueen de manera específica esta proteína. Este objetivo, cuyo abordaje está contemplado en el proyecto de investigación financiado por la Asociación Española contra el Cáncer, está en curso en estos momentos y requerirán un largo plazo para desarrollo de nuevas fases de investigación pre-clínica como clínica.

Otra pregunta pendiente es si la desactivación de esta proteína puede contribuir a frenar otros tipos de tumores. Usando estrategias similares a las del presente estudio, *“Hemos visto que ello no es así en algún tipo de tumor como el de piel o colon, pero sí hay resultados positivos preliminares en otros tipos tumorales como es el caso de linfomas”*, apunta el **Dr. Bustelo**.

**Xosé R. Bustelo** (Iria Flavia, Padrón, A Coruña, 1962), es Profesor de Investigación del CSIC en el Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca. El Dr. Bustelo dirige, además, la Unidad de Genómica y Proteómica del Centro de Investigación del Cáncer.

**Balbino Alarcón** (Almería, 1960) es Profesor de Investigación del CSIC en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid.