

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

KRAS: nuevos trucos contra un viejo enemigo

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.11.1

David Santamaría Velilla

European Institute of Chemistry and Biology (IECB), Inserm U-1218, Bordeaux, France



Biografía Resumen

David Santamaría recibió su doctorado de la Universidad Autónoma de Madrid en 1999, bajo la supervisión de Jorge B. Schwartzman, estudiando la duplicación del ADN, en concreto las barreras de las horquillas de replicación. Posteriormente se trasladó al laboratorio de Ronald A. Laskey (1999-2003) en el Wellcome/CRC Institute (Cambridge, Reino Unido), donde trabajó en la iniciación de la replicación del ADN y su conexión con el control del ciclo celular. Regresó a España (2003-2016) como científico de plantilla en el grupo de Mariano Barbacid (CNIO, Madrid), donde utilizó modelos genéticos de ratón para realizar un análisis exhaustivo de la familia de quinasas dependientes de ciclina (CDK) así como para identificar nuevas dianas terapéuticas en adenocarcinoma de pulmón. En 2016 se incorporó como jefe de grupo en el IECB (Bordeaux, Francia) donde continúa su investigación sobre nuevas vías oncogénicas y mediadores de señalización en el adenocarcinoma de pulmón.

KRAS es el oncogén más frecuentemente mutado con una prevalencia particularmente elevada en cánceres de pulmón, colon y páncreas. El oncogén KRAS se asocia con mal pronóstico y resistencia a la quimioterapia convencional. Actualmente no existe ninguna terapia clínica aprobada para el tratamiento de estos tumores y la identificación de tratamientos efectivos es tanto un desafío médico como un reto biológico.

Summary

KRAS is the most frequently mutated oncogene with particularly high frequency in cancers of the lung, colon and pancreas. KRAS oncogene is associated with poor prognosis and resistance to conventional chemotherapy. Currently, there are no approved therapies for the treatment of these cancers and the identification of an effective treatment is not only a medical but a biological challenge.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La familia de genes RAS (compuesta por H, N y KRAS) es la más frecuentemente mutada en cáncer y su desregulación es la base molecular de un tercio de los tumores humanos (1). Son además un ejemplo paradigmático al ser los primeros oncogenes identificados hace aproximadamente 40 años. Este hecho demostró el origen genético del cáncer e inauguró el concepto posteriormente conocido como medicina personalizada al postular la inhibición oncogénica como una alternativa terapéutica específica, cuya aplicación dependería de las mutaciones precisas presentes en cada paciente. Actualmente, el diagnóstico molecular de determinadas mutaciones oncogénicas y el empleo de terapias dirigidas contra éstas son ya práctica clínica habitual y han revolucionado el tratamiento del cáncer aumentando de forma considerable las tasas de supervivencia. Irónicamente, a pesar de su carácter pionero, casi cuatro décadas después de su descubrimiento aún no se ha desarrollado una terapia dirigida efectiva contra RAS oncogénico. En concreto, nuestro trabajo se centra en KRAS, el miembro de la familia más frecuentemente mutado en cánceres humanos. Nuestros esfuerzos se dirigen a investigar nuevas funciones biológicas y moleculares de este oncogén en el contexto del adenocarcinoma de pulmón (LUAD) con el objeto de identificar nuevas alternativas terapéuticas.

En breve, las proteínas RAS son pequeñas GTPasas localizadas mayoritariamente en la cara interna de la membrana plasmática estando encargadas de la transmisión de estímulos mitogénicos mediados por receptores tirosín quinasa (RTK). En su forma silvestre RAS se encuentra en forma inactiva asociado a GDP. La activación de RTKs dispara un proceso molecular que conlleva la sustitución del GDP por GTP, resultando en la activación de KRAS. Esta es una activación transitoria debida a una actividad GTPasa intrínseca de KRAS resultando en su auto-inactivación. De hecho, las mutaciones oncogénicas en KRAS afectan a residuos esenciales (principalmente en los codones 12 y 61) cuya mutación cancela dicha actividad GTPasa. Estas mutaciones resultan en un elevado tiempo de residencia del GTP y, consecuentemente, en una persistencia de la señalización mitogénica aumentando la división celular. Aquí reside la mayor dificultad para la inhibición terapéutica de KRAS. La mayoría de mutaciones oncogénicas iniciadoras del cáncer resultan en ganancia de función siendo, por tanto, potencialmente posible su inhibición farmacológica. En el caso de RAS la terapia debería ser capaz de restaurar una actividad enzimática lo que resulta considerablemente más complicado. Como alternativa

terapéutica, intentar interferir con la unión de GTP resulta bioquímicamente imposible debido a su afinidad picomolar por KRAS y a la concentración micromolar de GTP a nivel intracelular.

El desarrollo de otras opciones ha resultado históricamente igual de infructuoso. Una opción evidente fue interferir con su localización de membrana ya que ésta resulta esencial para ejercer su función biológica y para la cual resulta imprescindible la adición de un grupo farnesil en el extremo C-terminal de KRAS. El uso de inhibidores de la farnesil-transferasa, enzima encargada de realizar esta modificación lipídica, no produjo la inhibición esperada ya que en este contexto KRAS puede resultar geranilado sin diferencias funcionales aparentes (2). Por último, el diseño de inhibidores directos de KRAS ha resultado técnicamente complejo debido a la ausencia de motivos moleculares en su superficie contra los que dirigir la unión de compuestos sintéticos. Como excepción, se acaban de reportar los primeros resultados clínicos basados en un inhibidor específico de la mutación KRAS^{G12C} (3). Esta aproximación, a pesar de estar dirigida contra la mutación más abundante en LUAD, es ineficaz contra el resto de mutantes de KRAS por lo que resulta esencial la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.

En nuestro laboratorio estamos intentando optimizar una estrategia ligeramente diferente. Desde hace tiempo existían evidencias experimentales que sugerían la posibilidad de que KRAS pudiera formar un dímero, aunque la relevancia biológica de dicha función no estaba claramente establecida (1). Recientemente, en colaboración con el grupo de P. Jänne (Harvard, USA) hemos demostrado el carácter esencial de dicha interacción. Mediante la modificación de residuos imprescindibles para la dimerización de KRAS hemos probado que su forma monomérica es incapaz de inducir la proliferación tumoral y que, por tanto, su dimerización en la membrana plasmática es una función oncogénica esencial (4). Hay, sin embargo, evidencias bioquímicas en membranas artificiales que sugieren que KRAS carece de capacidad intrínseca de dimerización. Esto sugeriría la existencia de factores proteicos que, actuando como andamios moleculares, pudieran facilitar o estabilizar la dimerización. Nuestros esfuerzos actualmente están encaminados a la identificación y caracterización funcional de dichos factores. A

más largo plazo pretendemos identificar compuestos antagonistas de la dimerización que, bien por interacción directa en la superficie de KRAS o al impedir la acción de los co-factores, resultaran en una inhibición tumoral.

Por último, la opción terapéutica más explotada clínicamente es la inhibición de las vías de señalización activadas por KRAS oncogénico, entre las que se encuentran rutas paradigmáticas como MAPK (1). El principal inconveniente terapéutico estriba en el carácter esencial de estas vías ya que resultan igualmente esenciales para la homeostasis del organismo. De hecho, la inactivación genética de la ruta MAPK en modelos de ratón interfiere con la división celular en tejidos normales resultando letal (5). Este hecho ilustra el concepto de “ventana terapéutica”, es decir, qué grado de inhibición de una ruta concreta induce una respuesta terapéutica sin resultar en toxicidad sistémica. Recientemente hemos demostrado que la intensidad de la señal oncogénica mediada por MAPK es un factor determinante en LUAD. En un contexto tumoral, KRAS mutado determina un nivel óptimo de actividad de dicha vía cuantitativamente diferente del utilizado en tejidos normales (6). Nuestros esfuerzos actuales se centran en determinar cuáles son los factores que determinan y/o regulan ese rango o umbral oncogénico con el objetivo de identificar posibles dianas terapéuticas que interfieran con la actividad de MAPK de forma tumor-específica.

Referencias:

- (1) Simanshu, DK, Nissley, DV and McCormick, F. (2017) RAS proteins and their regulators in human disease. *Cell* 170:17-33.
- (2) Rowell, CA *et al* (1997) Direct demonstration of geranylgeranylation and farnesylation of Ki-Ras in vivo. *J. Biol. Chem.* 272: 14093-7.
- (3) Canon, J *et al* (2019) The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature* Oct 30. doi: 10.1038/s41586-019-1694-1.
- (4) Ambrogio, C *et al* (2018) KRAS dimerization impairs sensitivity to MEK inhibitors and is essential for oncogenic activity of mutant KRAS. *Cell* 172: 857-68.
- (5) Blasco, RB *et al* (2011) c-Raf, but not B-Raf, is essential for development of K-Ras oncogene-driven non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell* 19: 652-63.
- (6) Nieto, P *et al* (2017) A B-Raf kinase inactive mutant induces lung adenocarcinoma. *Nature* 548: 239-43.

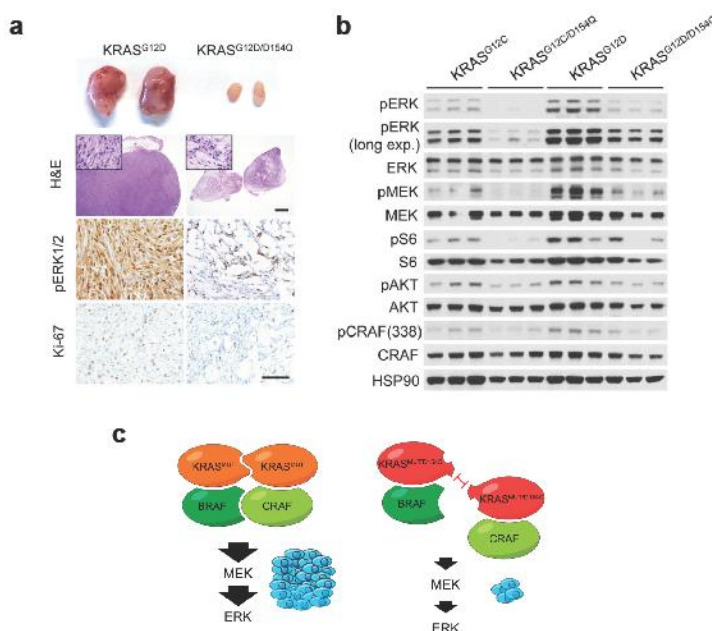


Figura. La interferencia con la dimerización de KRAS oncogénico disminuye la señalización y el crecimiento tumoral (Ambrogio et al, Cell 172: 857-68, 2018).