

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### RAS: QUIÉN Y DÓNDE

DOI: [http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_ANC.2019.09.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2019.09.1)

**Piero Crespo**

**Director del Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria (IBBTEC)**



#### Biografía

*Piero Crespo es Doctor en Ciencias Biológicas por la Universidad de Cantabria. Fue becario Fulbright en los National Institutes of Health.*

*Durante esta etapa, sus trabajos más significativos fueron la dilucidación del papel de los dímeros  $\beta\gamma$  en la activación de la ruta Ras-ERK por receptores acoplados a proteínas G y la identificación de Vav como factor de intercambio para las GTPasas Rho, ambos publicados en Nature.*

*Actualmente es Profesor de Investigación del CSIC, y director del IBBTEC. Su trabajo se centra fundamentalmente en el estudio de la regulación espacial de la ruta Ras-ERK, tanto en contextos fisiológicos como patológicos, en particular en cáncer. En este campo, ha publicado más de 50*

*trabajos como autor principal en revistas como Cancer Cell, Molecular Cell, Nature Cell Biology, Nature Communications, EMBO J., J Cell. Biol, entre otras. A lo largo de su carrera, ha sido financiado regularmente por proyectos estatales, además de por proyectos de la UE y de fundaciones privadas. Ha dirigido 14 tesis doctorales y ha sido galardonado con cuatro premios nacionales e internacionales.*

#### Resumen

**La asociación de RAS con distintos procesos carcinogénicos está fuera de toda duda. A este respecto, en los últimos tiempos se ha hecho patente que la sublocalización celular de RAS es un factor determinante de su potencial oncogénico. Entender cómo y dónde se localiza RAS es un reto que puede trazar nuevas estrategias terapéuticas en estos tipos de tumores.**

#### Summary

**RAS association with several carcinogenic processes is beyond doubt. In this respect, in the past years it has become apparent that RAS subcellular localization is a determinant factor for its oncogenic potential. Understanding how and where RAS is localized is a challenge that may open new therapeutic venues in these types of tumors.**

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

HEMEROTECA: [http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Hoy en día, y a pesar de los incuestionables avances acaecidos durante las últimas décadas, el cáncer sigue siendo uno de los mayores retos para los sistemas de salud europeos. En la CE, cada año, se diagnostican aproximadamente unos dos millones de nuevos casos y casi un millón de personas perecen a causa de este conjunto de enfermedades. Aunque, sin ningún género de dudas, hemos logrado grandes progresos en nuestro entendimiento de las bases genéticas, bioquímicas y celulares que subyacen en la patogénesis de estas enfermedades, el gran reto que hoy tienen por delante los investigadores es cómo traducir todos estos conocimientos en terapias efectivas, que puedan trasladarse a la clínica para su uso cotidiano en el tratamiento de la enfermedad.

Una de las estrategias que han demostrado su eficacia en la lucha contra el cáncer se basa en las terapias dirigidas hacia dianas específicas: bien moléculas individuales, bien sistemas de interacciones moleculares más complejos, cuya implicación en alguno de los procesos críticos para la transformación y/o progresión tumoral haya quedado constatada fehacientemente por la ciencia básica. Como muchas de las alteraciones encontradas en cáncer afectan a genes cuyos productos están implicados en la transducción de señales, el desarrollo de nuevas terapias ha puesto mucho énfasis en la búsqueda de inhibidores de moléculas involucradas en señalización intracelular.

El ejemplo más claro son las rutas que emanan de RAS, en particular la ruta RAS-ERK, que ocupa un lugar destacado, tanto por su incuestionable implicación en los procesos carcinogénicos en muchos tipos de tumores; como por ser, probablemente, la ruta de transducción de señales mejor estudiada y mejor entendida. Su importancia en la carcinogénesis emana de su papel esencial en procesos celulares básicos; tal y como la regulación de la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular; además de en múltiples procesos secundarios (1). Por tanto, en su rol central en la homeostasis celular reside su gran potencial como diana terapéutica, pero también, al mismo tiempo, su gran limitación. Ya que la mayoría de los fármacos dirigidos a inhibir la señalización por esta ruta, al no discriminar entre células tumorales y células sanas, exhiben una



Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

ventana terapéutica muy limitada, no exenta de toxicidades y efectos secundarios indeseados. Lo que limita su eficacia muy considerablemente (2).

Por tanto, se hace imprescindible identificar esas particularidades y matices que diferencian el modo en que las señales RAS-ERK fluyen en las células tumorales, en comparación con las normales, en busca de un resquicio que posibilite la inhibición de las señales RAS-ERK en, y sólo en, las primeras; salvaguardando a las células sanas de los efectos indeseados de la terapia. Este es el principio que subyace en las últimas generaciones de inhibidores de la serina-treoninquinasa BRAF, utilizados exitosamente en distintos tipos de tumores (3), en particular en melanoma. Dichos fármacos reconocen específicamente la forma oncogénica de la mencionada proteína (BRAF V600E), presente únicamente en las células cancerosas, lo que posibilita un tratamiento más eficaz, sin apenas efectos secundarios. La presencia en las células tumorales de una proteína mutante supone la diana más evidente donde dirigir terapias selectivas. Sin embargo, en muchos casos es extremadamente complicado, cuando no imposible, el desarrollo de moléculas que ataquen selectivamente dichos mutantes -KRAS es el ejemplo más claro-, por lo que se hace necesario buscar otras alternativas (4).

Desde los años 80 se sabía que RAS se localizaba en la membrana plasmática, requisito indispensable para su actividad, tanto fisiológica como patológica. A principios de este siglo, este concepto sufrió una revolución tras el descubrimiento de que en la membrana plasmática, RAS en función de su estado -activo/inactivo- ocupa distintas sublocalizaciones. Además, RAS también está y es activo en distintos tipos de endomembranas. A raíz de estas observaciones, se ha constatado que las señales transferidas a través de la ruta RAS-ERK difieren, cuantitativa y cualitativamente, dependiendo de la sublocalización celular de donde emanan; fundamentalmente debido a variaciones en la disponibilidad de efectores y a la participación diferencial de distintos tipos de proteínas reguladoras (5). En este sentido, se ha podido

observar, tanto en células en cultivo como en modelos animales, que el potencial oncogénico de las señales transducidas por la ruta RAS-ERK es muy dependiente de su localización celular. En casos extremos, en ciertos tipos de células como los melanocitos, RAS activado puede inducir muerte celular cuando sus señales emanan del complejo de Golgi, comportándose como un supresor tumoral, al inhibir la activación de ERK; efecto sorprendente para el activador de ERK por antonomasia (6).

Ante esta evidencia, dilucidar cómo difiere la sublocalización de RAS en células tumorales vs normales, e identificar esas sublocalizaciones es esencial para que RAS ejerza su efecto oncogénico; además de los mecanismos e intermediarios moleculares que participan en su localización, es un reto que nos puede dar valiosas claves a la hora de establecer especificidades sobre las que basar futuras estrategias encaminadas a la eliminación selectiva de las células tumorales. Los distintos efectos de RAS en función de su sublocalización ponen de manifiesto que, en temas de señalización oncogénica, el microambiente donde se desenvuelven estos procesos es casi tan importante como la oncoproteína desencadenante. "Yo soy yo y mi circunstancia", como dijo nuestro afamado Ortega.

#### Referencias:

1. Arozarena I, Calvo F, Crespo P. (2011) Ras, an actor on many stages: Posttranslational modifications, localization, and site-specified events. *Genes Cancer* 2, 182-194 (2011).
2. Samatar, A.A. and Poulikakos, P.I. (2014) Targeting RAS-ERK signalling in cancer: promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 13, 928-42.
3. Arozarena, I. and Wellbrock, C. (2017) Overcoming resistance to BRAF inhibitors. *Ann Transl Med* 5, 387.
4. Spiegel, J. et al. (2014) Small-molecule modulation of Ras signaling. *Nat Chem Biol* 10, 613-22.
5. Calvo F, Agudo-Ibanez L, Crespo P. (2010) The Ras-ERK pathway: understanding site-specific signaling provides hope of new anti-tumor therapies. *Bioessays* 32, 412-421 .
6. Casar B., et al. (2018) RAS at the Golgi antagonizes malignant transformation through PTPR $\kappa$ -mediated inhibition of ERK activation. *Nature Comm.* 9:3595. doi: 10.1038/s41467-018-05941-8.

**Figura. Localización de RAS en membrana plasmática y retículo (rojo) y en complejo de Golgi (amarillo) (Agudo-Ibañez et al. *Mol Cell Biol.* 2015).**

