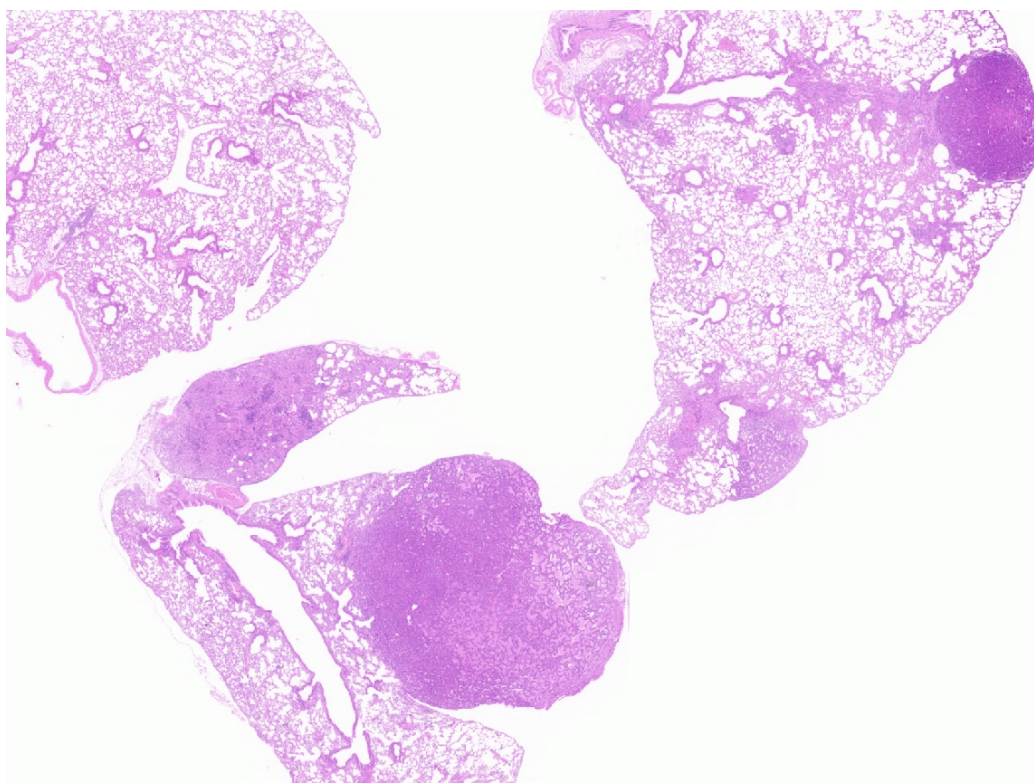


## Científicos españoles aclaran el papel de las mutaciones del oncogén más común en humanos

Investigadores del CNIO han analizado la función de las distintas formas del oncogén KRAS, que intervienen en la cuarta parte de los tumores humanos. Su trabajo, publicado en la revista *PNAS*, da nuevas pistas para la búsqueda de fármacos efectivos contra este gen anormal.

SINC

20/7/2021 13:00 CEST



Tumor pulmonar inducido por KRAS4A. / CNIO

KRAS es uno de los primeros oncogenes descubiertos y el que con más frecuencia se encuentra mutado en humanos; y está implicado en la cuarta parte de los **tumores**. Por ello, el desarrollo de fármacos que inhiban su acción es un campo de investigación muy activo, pero en el que es complicado conseguir resultados. No obstante, la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense ([FDA](#), por sus siglas en inglés) acaba de aprobar el primer compuesto, conocido como **sotorasib**.

El oncogén KRAS ordena la síntesis de dos proteínas, KRAS4A y KRAS4B, cuyos niveles pueden variar en función del órgano y de la etapa del **desarrollo embrionario**. Cuando KRAS adquiere una mutación, se activan las dos proteínas –llamadas *isoformas* porque son producto del mismo gen–, siendo KRAS4B la que más se expresa en los tumores y, por tanto, en la que más se han centrado los estudios científicos con el objetivo de desarrollar estrategias que permitan su inhibición.

---

KRAS es el oncogen que se encuentra mutado en humanos con más frecuencia. El desarrollo de fármacos que inhiban su acción es un campo muy activo, pero en el que es complicado conseguir resultados

Sin embargo, los investigadores del [Grupo de Oncología Experimental](#) del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), liderado por **Mariano Barbacid**, decidieron estudiar cada isoforma por separado para así entender las funciones que desempeñan individualmente. “La relevancia biológica de la expresión de las dos isoformas intriga a los especialistas desde hace décadas”, explican los autores de este trabajo, publicado en revista científica *PNAS*.

## Implicaciones de KRAS en el desarrollo embrionario

Esta investigación ha revelado que la forma mutada de KRAS4A (KRAS4A<sup>G12V</sup>) también es oncogénica, y con una actividad mayor a la de KRAS4B, lo que los autores han descrito como “una sorpresa”.

“Hallamos que la proteína KRAS4A<sup>G12V</sup> por sí sola, en ausencia de KRAS4B, es capaz de promover la formación de tumores en el pulmón e inducir **metástasis** en el 20 % de los casos”, escriben. Por tanto, “estos resultados sugieren que los tratamientos frente al oncogén KRAS solo serán efectivos si se actúa sobre ambas isoformas”, añaden los expertos.

---

“ *Hallamos que la proteína KRAS4AG12V por sí sola, en ausencia de KRAS4B, es capaz de promover la formación*

*de tumores en el pulmón e inducir metástasis en el 20 % de los casos. Estos resultados sugieren que los tratamientos frente al oncogén KRAS solo serán efectivos si se actúa sobre ambas isoformas*



Investigadores CNIO

Para llegar a esa conclusión, los investigadores diseñaron dos modelos de ratón genéticamente modificados que carecen de KRAS4B, y expresan únicamente la proteína KRAS4A, bien en su forma sana o con la mutación.

Por último, el trabajo analiza el papel de ambas isoformas en el desarrollo embrionario y revela que la isoforma KRAS4B “es esencial en el desarrollo postnatal, ya que su ausencia origina importantes **alteraciones cardiacas** que impiden el crecimiento del ratón”.

#### Referencia:

Salmón et al. “KRAS4A induces metastatic lung adenocarcinomas in vivo in the absence of the KRAS4B isoform”. *PNAS*, 2021. DOI: 10.1073/pnas.2023112118

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS

CÁNCER | TUMOR | DESARROLLO EMBRIONARIO | MUTACIÓN | KRAS |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

