

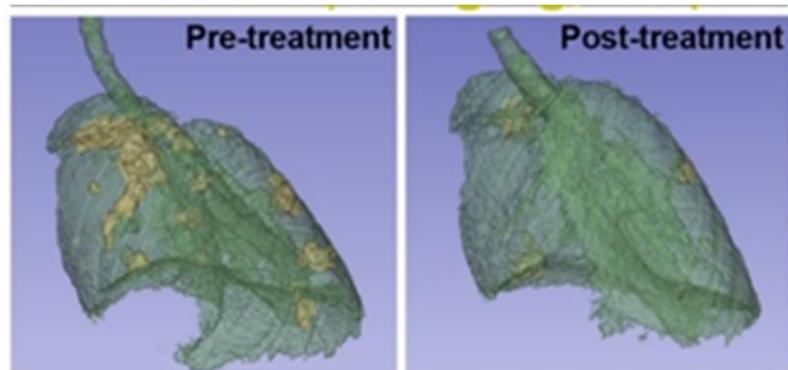
SOS₁ identificada como nueva diana terapéutica en adenocarcinoma de pulmón

La inhibición farmacológica de SOS₁ bloquea la progresión tumoral en modelos preclínicos de adenocarcinoma de pulmón

Un estudio publicado en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) por investigadores del Centro de Investigación de Cáncer (Universidad de Salamanca- CSIC y FICUS) y del Instituto de Biomedicina de Sevilla (Universidad de Sevilla-CSIC-Junta de Andalucía) en colaboración con científicos internacionales han identificado a la proteína SOS₁ (un activador universal de proteínas RAS en células de mamíferos) como una nueva diana terapéutica en adenocarcinoma de pulmón y otros cánceres dependientes de oncogenes RAS mutados.

Esta observación tiene relevancia clínica en vista de la rápida aparición de resistencias que aparecen indefectiblemente tras el tratamiento con fármacos inhibidores de oncogenes KRAS portadores de diversas mutaciones oncogénicas.

BI-3406



Imágenes de micro tomografía computerizada en la que se muestra, a la izquierda, el pulmón de un ratón mutante con numerosos focos tumorales (en amarillo), y a la derecha el mismo animal tras el tratamiento con el inhibidor BI-3406.

El artículo detalla cómo, en ratones portadores de un oncogén mutado KRAS^{G12D} que les causa adenocarcinoma de pulmón, la inhibición farmacológica de SOS₁ mediante BI-3406 (un inhibidor específico desarrollado por la compañía Boehringer Ingelheim) produce un bloqueo del

desarrollo tumoral similar al previamente demostrado mediante ablación genética de SOS₁ en el mismo laboratorio del CIC dirigido por el profesor Eugenio Santos. Además de mostrar baja toxicidad sistémica en los ratones tratados, el tratamiento con BI-3406 no sólo reduce la carga tumoral intrínseca, sino que también modula el microambiente tumoral de manera beneficiosa. Los resultados revelan también que la combinación de BI-3406 con un inhibidor (MRTX1133) dirigido específicamente contra la mutación KRAS^{G12D} produce efectos antitumorales sinérgicos, lo que sugiere un potencial significativo para el desarrollo de terapias combinadas más efectivas contra el cáncer de pulmón.

El Dr. Fernando C. Baltanás, uno de los autores principales del estudio, incide en que: “Los resultados que hemos obtenido confirman que SOS₁ es una diana terapéutica viable en una variedad de cánceres dependientes de los oncogenes RAS. Además, identificamos una ventana terapéutica para desarrollar una intervención farmacológica apropiada con inhibidores de SOS₁, tanto en monoterapia como en una combinación con fármacos dirigidos contra mutaciones específicas de KRAS. Por tanto, los resultados apuntan a que los inhibidores de SOS₁ podrían ser componentes válidos en múltiples terapias antitumorales dirigidas”.

El estudio ha sido realizado en colaboración con investigadores de la Universidad de Torino (Italia) y Boehringer Ingelheim (Viena, Austria). Ha sido financiado por diversas instituciones, como el CIBER en cáncer del Instituto de Salud Carlos III, el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, la Asociación Inés de Pablo Llorens, la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual y la Asociación Española Contra el Cáncer (mediante el programa Stop Ras cancers).

Referencia:

Baltanás FC, Kramer-Drauberg M, García-Navas R, Patrucco E, Petrini E, Arnhof H, Olarte-San Juan A, Rodríguez-Ramos P, Borrajo J, Calzada N, Castellano E, Mair B, Kostyrko K, Hofmann MH, Ambrogio C, Santos E. **SOS₁ inhibitor BI-3406 shows in vivo antitumor activity akin to genetic ablation and synergizes with KRAS^{G12D} inhibitor in KRAS^{mut} LUAD.** *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 122 (11) e2422943122. March 12, 2025. <https://www.pnas.org/doi/suppl/10.1073/pnas.2422943122>

Trabajo previo mencionado en el texto (en que se basa este):

Baltanás FC, García-Navas R, Rodríguez-Ramos P, Calzada N, Cuesta C, Borrajo J, Fuentes-Mateos R, Olarte-San Juan A, Vidaña N, Castellano E, Santos E. **Critical requirement of SOS₁ for tumor development and microenvironment modulation in KRAS^{G12D}-driven lung adenocarcinoma.** *Nat Commun.* 2023 Sep 20;14(1):5856. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41583-1>.