**Descubren una nueva función de las proteínas SOS que altera la dinámica y el metabolismo de las mitocondrias**

* **La ausencia de la proteína SOS1 repercute en la activación de los genes RAS y se relaciona con defectos estructurales y funcionales en las mitocondrias que afectan al metabolismo de las células eucariotas**
* **Las mutaciones en los genes RAS están presentes en el 30% de los cánceres humanos**
* **El estudio, desarrollado por investigadores del CIBERONC en el Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca - CSIC) ha sido publicado en la revista *Oncogene***

**Madrid, 30 de junio de 2021.-** Las mutaciones en los genes RAS están presentes en el 30% de los cánceres humanos, favoreciendo el inicio, mantenimiento y progresión oncológica mediante la activación anormal de diferentes rutas metabólicas. Investigadores del CIBER de Cáncer (CIBERONC) y del Centro de Investigación del Cáncer (centro mixto de la Universidad de Salamanca – CSIC) han descubierto una serie de fallos en la función mitocondrial relacionados con la activación de las proteínas RAS. El estudio, publicado en la revista *Oncogene*, demuestra el papel de otra proteína, SOS1, en la activación de RAS, y confirma que las células sin SOS1 sufren defectos que se ven reflejados en su metabolismo y balance energético.

**Los fallos en las mitocondrias, claves en gran cantidad de enfermedades**

La mitocondria es conocida como la central eléctrica de la célula. Se encuentran en casi todas las células humanas y son vitales para nuestra salud y supervivencia. Generan la mayor parte de nuestra moneda energética, el adenosín trifosfato (ATP). Las mitocondrias también participan en otras tareas, como la señalización celular, el almacenamiento de calcio, la producción de calor y la muerte celular. Cuando se producen fallos en la función mitocondrial, estos conllevan a una gran cantidad de patologías humanas, como el cáncer, la neurodegeneración, el síndrome metabólico y algunas enfermedades raras.

En este nuevo trabajo, liderado por investigadores del CIBERONC en el Centro de Investigación del Cáncer, y en el que también han participado investigadores del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER) en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC – Universidad Autónoma de Madrid), se relacionan por primera vez fallos en la función mitocondrial con la activación de las proteínas RAS en un contexto no patológico.

**Genes RAS y cáncer**

“Las mutaciones en los genes RAS juegan un papel en el inicio y la progresión del cáncer, al alterar diferentes rutas metabólicas. En un contexto tumoral, estas rutas también están implicadas en la modulación del crecimiento celular, el metabolismo y balance energético”, señala Eugenio Santos, jefe de grupo del CIBERONC que lidera este nuevo trabajo.

A pesar de que hace cuarenta años se descubrió que mutaciones en el gen H-RAS puede generar cáncer y de los innumerables estudios sobre este y otros oncogenes de la misma familia, siguen faltando tratamientos específicos y eficaces para los cánceres inducidos por RAS. “Uno de los tratamientos alternativos con más potencial en cánceres con mutaciones en RAS se basa en el diseño de inhibidores dirigidos a la interacción de las proteínas RAS-SOS. Es por ello que el conocimiento que se genere sobre las rutas alternativas en donde la activación de RAS sea relevante para la célula, son herramientas de gran utilidad para diseñar estrategias de tratamiento paralelas en donde se puedan combinar fármacos dirigidos a estas vías”, explica.

En estudios previos desarrollados por el equipo de investigadores que dirige Eugenio Santos, se observó por primera vez un vínculo entre la activación de RAS por las proteínas SOS y el mantenimiento del balance oxidativo de las células. “Con el estrés oxidativo se producen radicales libres que recorren todo el organismo buscando otras moléculas para poder estabilizarse electroquímicamente. El aumento del estrés oxidativo se relaciona con enfermedades crónicas (desde las cardiovasculares hasta el cáncer) y con los procesos de envejecimiento”, apunta Rósula García-Navas, primera autora de este trabajo e investigadora del CIBERONC.

Ahora, esta nueva investigación ha permitido identificar un papel desconocido de RAS en un contexto no oncogénico. “Hemos encontrado una relación entre la activación de RAS por parte de SOS1 y la dinámica y función mitocondrial en células eucariotas. Mediante este estudio mostramos que las mitocondrias de células sin SOS1 sufren defectos estructurales y funcionales que se ven reflejados en su metabolismo y balance energético”, detalla. “Estas células presentan una menor respiración mitocondrial y flexibilidad metabólica”, describe.

“Dado que los defectos mitocondriales encontrados en las células carentes de SOS se encuentran parcialmente en células sin las proteínas RAS, los resultados de esta investigación revelan un papel hasta ahora desconocido de la activación específica de RAS por parte de SOS1 en la dinámica y función mitocondrial en células eucariotas”, concluye García -Navas.

**Artículo de referencia:**

García-Navas, R., Liceras-Boillos, P., Gómez, C. et al. **Critical requirement of SOS1 RAS-GEF function for mitochondrial dynamics, metabolism, and redox homeostasis**. *Oncogene* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41388-021-01886-3>

**Sobre CIBERONC**

El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) es un consorcio dependiente del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades) y cofinanciado con fondos FEDER. El área temática de Cáncer (CIBERONC) creada a finales de 2016 está formada por 50 grupos de investigación pertenecientes a 27 instituciones consorciadas entre hospitales, universidades y centros de investigación. Estos grupos multidisciplinares trabajan conjuntamente en seis grandes Programas de Investigación: ‘Cáncer de colon y tracto digestivo’; ‘Cáncer de mama’; ‘Cáncer de pulmón y vías respiratorias’; ‘Tumores hematológicos’; ‘Tumores de baja prevalencia’; y ‘Mecanismos moleculares de la progresión tumoral’. La creación de esta área representa una gran oportunidad para integrar la excelente investigación básica que se realiza actualmente en España en la realidad clínica.